

**^{32}P -THERAPIE
DER POLYCYTHAEMIA VERA RUBRA**

Hans-Heinrich Kaufmann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Universität München.

Direktor: Professor Dr.med. J.Lissner.

^{32}P -THERAPIE DER POLYCYTHAEMIA VERA RUBRA.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Heinrich Kaufmann
aus München.

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv. - Doz. Dr. Heinze
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Lissner
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	21.12.1976



I N H A L T

Seite

Einleitung	1
I. Diagnose und Therapie der Polycythaemia vera rubra	2
A. Allgemeines	2
a) Definition	2
b) Häufigkeit	2
c) Ätiologie und Pathogenese	2
d) Pathophysiologie	3
B. Diagnostische Möglichkeiten	4
a) Allgemeine Symptomatologie	4
b) Klinischer Befund	4
c) Labor	6
d) Myelotomie	7
e) Differentialdiagnose	7
f) Komplikationen	8
C. Therapeutische Möglichkeiten	9
a) Die Aderlaßtherapie	9
b) Cytostatische Therapie	9
c) Die ³² P-Therapie	10
II. Ergebnisse	12
A. Beschreibung des Krankenguts	12
a) Material	12
b) Altersverteilung	13
c) Geschlechtsverteilung	14
B. Befunde vor der Therapie	14
a) Klinisches Bild	15
b) Das Blutbild	16
c) Myelotomie	17
C. Therapie	17
a) Dosierung und Applikation	17
b) Das Blutbild nach ³² P-Therapie	18
c) Nebenwirkungen	18
d) Überlebenszeit	19
e) Osteomyelosklerose und akute Leukämie	19
D. Erfolge der ³² P-Therapie	20
a) Die Remission	20
b) Das periphere Blutbild	21
III. Schlußbetrachtung	22
A. Diskussion	22
B. Zusammenfassung	26
IV. Literatur	

Einleitung.

Die Polycythaemia vera rubra ist unbehandelt eine Erkrankung mit infauster Prognose (1).

Berichte einiger Autoren über ein erhöhtes Leukämie-Risiko bei mit radioaktivem Phosphor (^{32}P) behandelten Patienten gegenüber Polycythämikern ohne Radiophosphortherapie (21, 31, 34, 42), sowie Mitteilungen über gleiche Überlebenszeit unter ^{32}P -Therapie und anderen Behandlungsarten (21, 24, 43, 51) haben die Diskussion um das Für und Wider der ^{32}P -Therapie und das Interesse für die cytostatische Therapie neu belebt.

Auf Anregung von Herrn Privatdozent Dr. H.G. Heinze habe ich mir die Aufgabe gestellt, an Hand der Literatur den gegenwärtigen Wissensstand über die Polycythaemia vera rubra darzulegen und mit den eigenen Ergebnissen nach ^{32}P -Behandlung zu vergleichen.

Insbesondere soll diese Arbeit durch statistisch relevante Aussagen über Remissionszeiten, Blutbildverhalten, Auftreten terminaler Leukämien oder Übergang in eine Myelofibrose mehrfach ^{32}P -therapierter Patienten einen Beitrag zur Therapiediskussion leisten.

I. Diagnose und Therapie der Polycythaemia vera rubra.

A. Allgemeines:

a) Definition:

Es handelt sich bei der Erkrankung um eine Steigerung aller drei Knochenmarkselemente (Panmyelose-(3)- und periphere Pancytose.

Heute wird die Polycythaemia vera rubra dem von DAMASHEK (16) geprägten Syndrom der "myeloproliferative disorders" zugeordnet, gekennzeichnet durch eine autonome Steigerung der Myelopoese.

b) Häufigkeit:

Die Polycythaemia vera rubra ist eine relativ seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 4 - 5 Erkrankungen jährlich pro 1 Million Einwohner (43).

Rassische Häufigkeitsunterschiede (5, 70) sind bekannt: Neger erkranken 1/3 seltener als Weiße, Juden erkranken mehr als doppelt häufig wie andere Europäer.

c) Ätiologie und Pathogenese sind noch unbekannt.

Diskutiert werden genetische Faktoren (3), gestörte humorale Regulation der Erythropoese, intrinsic-cell-defects, Störung der Stammzellenregulation, verlängerte oder verkürzte Erythrocytenüberlebenszeit (65).

Das gemeinsame oder alternierende Auftreten von Polycythaemia vera rubra und perniziöser Anämie (10, 19, 43, 57) ist nach den Untersuchungen von ENGLAND (20) rein zufällig. Einige Autoren (57, 70) sehen die Polycythaemia vera rubra als Antithese zur perniziösen Anämie mit gesteigerter Produktion eines haemopoetisch wirkenden Magenfaktors.

Die Rolle des Erythropoetins bei der Entstehung der Polycythaemia vera rubra ist bisher unklar.

Im Gegensatz zu BEGEMANN (5) konnten andere (6, 17, 50, 71) im Serum und Urin von Polycythaemie-Patienten nur normale oder erniedrigte Erythropoetinspiegel feststellen. ZUCKER (71) konnte keinen stimulierenden Effekt des Erythropoetins in vitro sehen, wohingegen REISNER (55) dieses in der Zellkultur gelang. Nach PAUL (48) ist einer der unmittelbarsten Effekte des Erythropoetins die Stimulierung der DNA-Synthese in "precursor cells", die als Stammzellen in der Lage sind, sich in Megacaryocyten, erythro- und granulocytopoetische Zellen zu differenzieren (5), was eine Erklärung für die bei der Polycythaemia vera rubra zu sehende Panmyelose wäre.

d) Pathophysiologie:

Die durch Zellvermehrung der verschiedenen Systeme bedingte Hypervolaemie und Viskositätserhöhung bestimmen das klinische Bild und sind als Hauptursache der bei der Polycythaemia vera rubra im Vordergrund stehenden thromboembolischen Komplikationen zu sehen.

Die Plethora führt zu einer starken Dilatation der Gefäße, besonders der Gefäßperipherie (38), sichtbar an einer ausgeprägten Injektion der Haut- und Schleimhautgefäße; trotz gleichbleibender arterieller Sauerstoffsättigung (5) kommt es zur Rubrocyanose, da der Einzelerythrocyt bei erhöhter Erythrocytengesamtzahl mit weniger Sauerstoff beladen wird. Eine Änderung der hämodynamischen Verhältnisse entsteht durch die parallel zum Hämatokrit ansteigende Viskosität, die zu einer Erhöhung des peripheren Strömungswiderstandes und einer Verlangsamung des Blutdurchflusses durch die Gefäße führt (5).

B. Diagnostische Möglichkeiten.

a) Allgemeine Symptomatologie:

Der Krankheitsbeginn ist schleichend; neurologisch-psychiatrische Beschwerden wie Zittern, Schwäche, Kopfschmerzen, Ohnmachtsanfälle und Menière-Anfälle, Gedächtnisschwäche, Halluzinationen, Lähmungserscheinungen, Verwirrtheits- und Erregungszustände, sowie gastritische Beschwerden, Durst, Blähungen, Obstipation, weiterhin durch Hepato- und Splenomegalie bedingtes Oppressionsgefühl und äußerlich wahrnehmbare Zeichen wie Rubrocyanose und Blutungen führen den Polycythämiker zum Arzt.

b) Klinischer Befund:

aa) An der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten tiefrote Verfärbung, besonders der Lippen, Wangen, Nasenspitze,

Tabelle 1 Zusammenstellung wichtiger Symptome und Befunde
nach Häufigkeit der Fälle in % (5,28,54,59).

	<u>%</u>
Rubrocyanose	95
Splenomegalie	83
Kopfschmerzen	60
Stauungslunge	52
Adynamie	40
Pruritus	37
Hepatomegalie	37
Schwindel	35
Beklemmung	31
Dyspepsie	25
Dyspnoe	24
RR-Erhöhung	24
Lungenfibrose	24
Stauungsniere	22
Blutwallung	20
Magen- und Darmulcera	20
Herzinsuffizienz	20
Schlaflosigkeit	18
Thrombosen	17
Ulcus cruris	12
Sekundäre Gicht	11
Hämorrhagische Diathese	9

Augen und Nacken; Ekchymosen und Purpura; Epistaxis.

- bb) Am cardiovasculären System: RR-Erhöhung und Herzhypertrophie bzw. -dilatation sind anfangs kaum, im Spätverlauf häufiger anzutreffen. Bei 10 % der Patienten liegt der systolische Blutdruck über 150 mm Hg (5), während der diastolische Druck normal oder vermindert sein kann, bedingt durch eine extreme Dilatation der peripheren Gefäße. Im EKG und klinisch gibt es Hinweise für eine hämodynamische Belastungsinsuffizienz (38).
- cc) Respirationstrakt: Röntgenologisch wird eine interstitielle Zeichnungsvermehrung, die plethorisch gefüllten Kapillaren entsprechen dürfte, beschrieben.
- dd) Gastro-Intestinaltrakt: Palpatorisch kann sowohl eine Hepato- als auch Splenomegalie festgestellt werden, ebenso diffuser oder lokalisierter Druckschmerz im gesamten Abdominalbereich, rektal sind häufig Hämorrhoiden vorhanden.
- ee) Extremitäten: Varizen, ulcera cruris, Symptome rheologischer Störungen bis zur Gangrän können gesehen werden.
- c) Labor:
- Blutbild: Die Erythrocytenwerte liegen zwischen 7 und 9 Million/mm³, das Hämoglobin ist meistens relativ niedriger als die Erythrocytenwerte bei 110 bis 150 %. Die Erythrocytenlebensdauer ist normal.
- Die Leukocytenwerte betragen 10 000 bis 20 000 pro mm³;
Über Thrombocythenwerte bis zu 6 500 000 wird berichtet (5).

Im Differentialblutbild imponieren häufig eine Retikulo-cytose, Linksverschiebung, Basophilie, Eosinophilie, Lymphopenie.

Weiterhin charakteristisch ist ein erhöhter Hämatokrit, stark verlangsamte BSG, Erhöhung der Gesamtblutmenge.

Weniger häufig sieht man eine vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen und Harnsäure, eine Vitamin B₁₂-Erhöhung ist ebenfalls nicht obligat.

d) Myelotomie:

Weder klinischer Befund, noch Laborparameter, noch die Befunde von Sternalpunktion und Myelogramm sind absolut zuverlässig für die Diagnose der Polycythaemia vera rubra, (3). Pathognomonische Bedeutung kommt der cytologisch-histologischen Untersuchung des durch Myelotomie des Beckenkammes gewonnenen Materials zu (4, 9, 19, 34).

BURKHARDT und Mitarbeiter konnten bei rund 1 700 Myelotomien keinen Fall von klinisch typischer, jedoch histologisch untypischer Polycythaemia vera rubra feststellen (9).

e) Differentialdiagnose:

Abgegrenzt werden muß die Polycythaemia vera rubra von:

aa) Symptomatische Polyglobulien.

- 1) Cardiogen, pulmonal, renal bedingte Polyglobulien;
- 2) durch Hypoxie bedingte Polyglobulien;
- 3) Tumorpolyglobulien;
- 4) chemisch, hormonell oder toxisch bedingte Polyglobulien;
- 5) zentrogene, gastrogene, splenogene Polyglobulien;

bb) Andere hämatologische Erkrankungen.

- 1) Osteomyelosklerose, die in 1/3 der Fälle mit einem polycythaemischen Stadium beginnt (3,5);
- 2) chronisch-myeloische Leukämie;
- 3) Erythroleukämie;

f) Komplikationen:

Thromboembolische Ereignisse, die hauptsächlich die tiefen Beinvenen, das Gehirn, die Coronargefäße, die Mesenterialvenen und die Leber- und Milzvenen betreffen mit ihren klinischen Folgeerscheinungen, wie apoplektischer Insult, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und cirrhose cardiaque, Lungenembolie, Magen- und Darmulcera, sind die hauptsächlichsten Komplikationen; Hepato- und Splenomegalie und Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt, dem Urogenitalbereich, sowie Oesophagusvarizen-Blutungen stellen weiterhin eine Quelle für Komplikationen dar.

Weitere Begleiterkrankungen sind arterielle Verschlüsse, Raynaud-Syndrom und Thrombangiitis obliterans (70), sowie das relativ häufig auftretende Budd-Chiary-Syndrom (23).

C. Therapeutische Möglichkeiten.

Eine causale Therapie der Polycythaemia vera rubra gibt es nicht (5, 59).

a) Die Aderlaßtherapie wird bevorzugt angewendet bei jüngeren Patienten mit einem leichten Krankheitsbild und vor Beginn einer ^{32}P -Therapie; OSGOOD (46) lehnt die einleitende Phlebotomie wegen der mit ihr verbundenen Thrombocytose neigung ab. Der Nachteil der Therapie besteht darin, daß der Blutverlust einen starken Regenerationsreiz auf das Knochenmark ausübt und häufig mit einer verstärkten Erythropoese beantwortet wird.

b) Cytostatische Therapie:

Die heute gebräuchlichen Chemotherapeutika haben ihren Angriffspunkt im Nucleinsäurestoffwechsel und bewirken eine Proliferationshemmung der Zellen (5).

Der Vorteil dieser Therapie besteht darin, daß bisher der Übergang in akute Leukämien selten beobachtet wurde (21). Die Nachteile der Therapie liegen in der Möglichkeit einer irreversiblen Knochenmarkschädigung mit teilweise tödlichem Ausgang (5, 21, 53); sie erfordert eine sorgfältige, engmaschige Kontrolle des Blutbildes.

Weitere Nebenwirkungen sind Schleimhautschäden, Infektanfälligkeit, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, exfoliative Dermatitis und das Auftreten von Knochenmarkfibrosen (5, 9, 21). Über Therapieversager wurde ebenfalls berichtet (7).

c) Die ^{32}P -Therapie:

Die Radiophosphorthherapie ist heute wegen ihrer großen Wirksamkeit, leichten Applikationsmöglichkeit und der geringen Nebenwirkungen die von den meisten Autoren bevorzugte Behandlung der Polycythaemia vera rubra (1,2,9,13,15, 21,24,26,27,45,59,68).

Unter der ^{32}P -Therapie wird eine signifikante Verminderung thromboembolischer Komplikationen, sowie eine deutliche Besserung der objektiven und subjektiven Beschwerden erreicht (21,37,44,59).

aa) Indikation:

Primäre Indikation für die Radiophosphor-Therapie ist die echte Polycythaemia; jedoch wird sie auch bei sekundären Polyglobulien empfohlen, wenn das Grundleiden nicht behandelt werden kann (59).

bb) Applikation und Dosierung:

Die Applikation erfolgt in der Regel intravenös.

Eine mögliche orale Anwendung ist wegen der Nebenwirkungen (Durchfälle), des Nachteils der unsicheren Resorption und der Strahlenbelastung des Darmes - i.v. appliziertes ^{32}P wird fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden - nicht zu empfehlen (59).

Als grobe Dosierungsrichtlinie gilt, daß 0,1 mCi/kg Körpergewicht appliziert werden, jedoch müssen bei der Dosierung Konstitution, Alter, Blutbildausgangswert, Geschlecht und Knochenmarkbefund berücksichtigt werden.

cc) Wirkungsart und -mechanismus:

Die ^{32}P -Retention erfolgt hauptsächlich im Knochen, relativ große Konzentrationen finden sich im RES, besonders in Lymphknoten, Leber, Milz und Nieren (4).

Radioaktiver Phosphor wird in die Nucleinsäuremoleküle des Zellkerns eingebaut und bewirkt auf Grund seines ionisierenden Strahleneffektes eine Proliferationshemmung im Knochenmark und damit eine Senkung der Zellelemente im peripheren Blut.

dd) Nebenwirkungen:

Unter ^{32}P -Therapie sind Agranulocytosen und Thrombocytopenien, in selten Fällen Erythrocytopenien, zu befürchten, die jedoch in der Regel passager und nicht therapiebedürftig sind (59). Chromosomale Aberrationen, wie Fehlen von Fragmenten oder Translokationen kommen vor (33).

Im Spätverlauf der Krankheit kann relativ oft eine besondere Abnormität - ein F-Chromosom - gesehen werden (33). Diese Chromosomenveränderungen begleiten manchmal den Übergang der Erkrankung in eine Leukämie oder leukämieähnliche Zustände (33). Im Gegensatz zu PRANKERD (52), der bei unbehandelten Polycythämikern keine chromosomalen Veränderungen sah, beschreibt KAY (33) bei unbehandelten Männern und Frauen chromosomale Aberrationen, die unter ^{32}P -Therapie eine selektive Reduzierung erfahren. Über eine Rh-Gruppen-Veränderung unter Radiophosphorapplikation nach 5jähriger Behandlung wird ebenfalls berichtet (14).

II. Ergebnisse.

A. Beschreibung des Krankenguts.

a) Material:

Der vorliegenden Arbeit liegt das Auswertungsergebnis von 146 Krankengeschichten eines Patientenkollektivs zugrunde, das in den Jahren 1956 bis 1972 wegen einer gesicherten Polycythaemia vera rubra an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München behandelt wurde.

Auf Grund eigener, regelmäßiger Untersuchungen und nach Anschreiben von 119 Hausärzten mit der Bitte um Information über zwischen den Klinikaufenthalten erhobene klinisch-haematologische Befunde, ggf. Todesursachen, konnten 91 Krankengeschichten den spezifischen Anforderungen dieser Arbeit im Hinblick auf eine kontinuierliche, engmaschige, klinisch-haematologische Verlaufskontrolle ³²P-therapierter Patienten genügen.

Bei dem Rest der Fälle waren die Angaben lückenhaft oder es konnte kein Aufschluß über den Verbleib der Patienten erhalten werden.

In der von mir gesichteten Literatur und nach BEGEMANN (5) gibt es bisher keine internationale Abstimmung über Normalblutbildwerte. Bei der Auswertung wurden folgende Normalwerte (8) angenommen:

Tabelle 2

Blutbild-Normalwerte

	Männer	Frauen
Haemoglobin (g%)	16 _ 2	14 _ 2
Erythrocyten / mm ³	4,5-6 Mio.	4,1 - 5,4 Mio.
Leukocyten / mm ³	5 000	- 10 000
Thrombocyten / mm ³	200 000	- 400 000

Um einen Vergleich zwischen einfach- und mehrfach therapierten Patienten anstellen zu können, wurde die viermal mit ³²P behandelte Patientengruppe herangezogen, weil sie wegen ihrer Anzahl noch statistisch relevante Aussagen ermöglichte.

b) Altersverteilung

Das Erkrankungsalter lag zwischen dem 28. und 79. Lebensjahr. Das Hauptmanifestationsalter der Erkrankung liegt bei beiden Geschlechtern im 5. und 6. Lebensjahrzehnt (Abb. I). Die Altersverteilung deckt sich mit den Mitteilungen anderer Autoren, (1, 3, 5, 54, 59, 70).

Ein 6jähriger Junge ist der bisher jüngste in der Literatur beschriebene Fall, der an einer Polycythaemia vera rubra erkrankt ist, (70).

Tabelle 3 Mittleres Erkrankungsalter

	$\bar{x}$	$\pm s$
Männer	54,14 J.	11,14
Frauen	56,38 J.	7,34
gesamt	55,18 J.	9,59

c) Geschlechtsverteilung:

In unserem Krankengut überwiegt das männliche Geschlecht in einem Verhältnis von 1,5 : 1.

Die Angaben in der Literatur schwanken, jedoch gibt die Mehrzahl der Autoren eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts an (1,3,59,70).

B. Befunde vor der Therapie.

Folgende Symptome führten zur Diagnose der Polycythaemia vera rubra.

Abb. 1

ALTERSVERTEILUNG

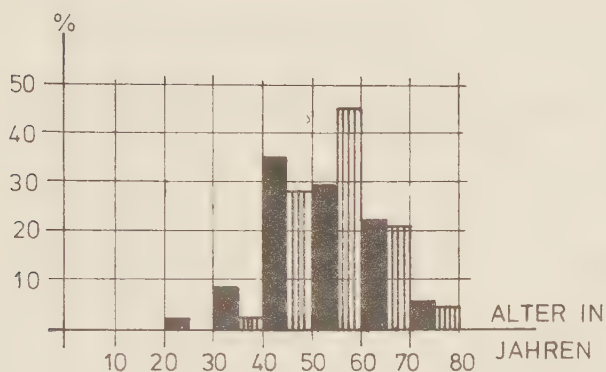
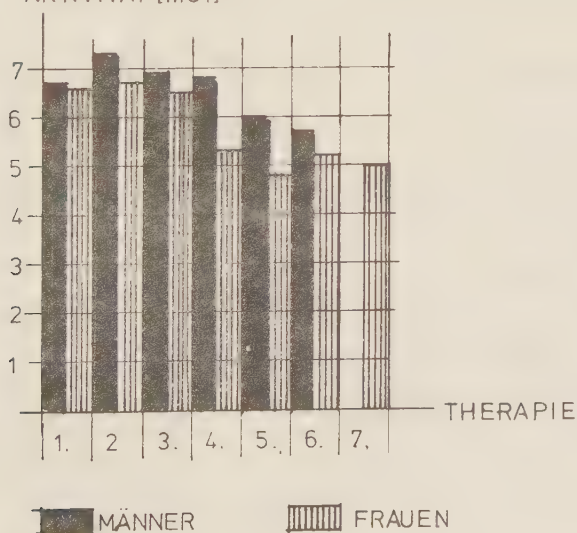


Abb. 2

DURCHSCHNITTL. DOSIERUNG/THERAPIE AKTIVITÄT [mCi]



a) Klinisches Bild

Tabelle 4 a

Häufigkeit subjektiver Beschwerden
(in % der Fälle).

Gastrointestinale Beschwerden (Sodbrennen, Völlegefühl, Obstipation, Blähungen)	54
Schlafstörungen	46
Pruritus	41
Schwindel	35
Kopfschmerzen	33
Gedächtnisschwäche	31
Dyspnoe	31
Ohrensausen	28
Augenflimmern, Doppelsehen	24
Depressionsneigung	15
Nausea	15

Tabelle 4 b

Häufigkeit objektiver Befunde
(in % der Fälle).

Facies rubra	95
Splenomegalie	53
Hepatomegalie	31
Thrombosen	24
Hypertonie	19
Lungenfibrose	12
Hämorrhagien	11
Herzdilatation	10
Ulcera duodeni et ventriculi	9

b) Das Blutbild

Tabelle 5

Blutbildwerte (n = 91)

	$\bar{x}$	$\pm s$
Haemoglobin (g%)	20,6	0,31
Erythrocyten / mm ³	7,11 Mio.	0,26
Leukocyten / mm ³	9 180	1,41
Thrombocyten / mm ³	251 000	26,71
Haematokrit (%)	62	0,29

Die Werte sind im Vergleich zu den Normalwerten (Tab.2) erhöht.

Die Blutbildwerte weisen jedoch keine nennenswerten Unterschiede im Hinblick auf das Geschlecht auf (Abb.10,11).

Folgende Blutbildkonstellationen waren vorhanden (in % der Fälle):

	gesamt	Männer	Frauen
Pancytose	19,5	18	21
Erythrocytose	46	48	44

Eine Erythrocytose und Leukocyotose oder Thrombocyotose war in dem Rest der Fälle zu sehen.

Tabelle 6

Maximale Blutbildwerte

	Männer (n = 49)	Frauen (n = 41)
Erythrocyten/mm ³	9,14 Mio.	9,0 Mio.
Haemoglobin (g%)	23,5	22,1
Leukocyten/mm ³	56 000	30 000
Haematokrit (%)	68	66

c) Myelotomie

Bei allen Patienten war die Diagnose durch cytologische und histologische Befundung des durch Myelotomie gewonnenen Materials gesichert. - Wir verdanken diese Befunde Herrn Prof.R.BURKHARDT und seinen Mitarbeitern, Leiter der Abteilung für Klinische Knochenmarksdiagnostik, Medizinische Klinik der Universität München.

C. Therapie.

Unsere Erfahrungen basieren auf 225 ^{32}P -Therapien, die bei 91 kontrollierten Patienten (s.Seite 11) zwischen ein- und siebenmal durchgeführt wurden.

a) Dosierung und Applikation:

Jeder ^{32}P -Therapie ging eine Myelotomie des Beckenkamms voraus, auf Grund deren Befund die Dosierung individuell erfolgte. Gewöhnlich applizierten wir 0,1 mCi/kg Körpergewicht ^{32}P intravenös nach vorhergehendem Aderlaß.

Eine relative bzw. absolute Kontraindikation stellten der Übergang in eine Osteomyelofibrose, sowie periphere Cytopenien und jugendliches Alter dar. Die aus Abb.2 ersichtliche Dosisreduzierung im Verlauf mehrfacher Therapien beruhte auf der Annahme, durch gleichbleibend hohe Dosierung der Entwicklung einer Osteomyelosklerose Vor-schub zu leisten. Fälle, bei denen die Therapie nicht ansprach, wurden nicht festgestellt.

In der mir bekannten Literatur wurde ein Therapieversagen bisher nur einmal von ALTENBRUNN beschrieben, (1).

b) Das Blutbild nach ^{32}P -Therapie:

Aus Tab. 7a - 7e sind die durchschnittlichen Blutbildwerte unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht nach der ^{32}P -Therapie ersichtlich.

Auffallend ist, daß es - besonders bei jüngeren Patienten (5a - 6b) - innerhalb der ersten drei Wochen zu einer reaktiven Überaktivität des Knochenmarks mit konsekutiver Pancytose und Hb-Erhöhung kommt; Leuko- und Thrombocytenvermehrung stehen dabei im Vordergrund, (Abb. 3).

Sowohl der therapeutisch angestrebte Effekt der Zellzahlverminderung als auch die Ansprechbarkeit auf ^{32}P sind bei jüngeren Patienten besser als bei älteren (Abb. 5a - 6b).

Eine bedeutende Wandlung des Blutbildverhaltens im Verlauf mehrfacher ^{32}P -Behandlungen ist mit Ausnahme der Thrombocytopoese nicht zu erkennen, (Abb. 4).

c) Nebenwirkungen:

Eine passagere Granulocytopenie (unter $3\,500/\text{mm}^3$) sahen wir in 30 % der Fälle (Frauen 27 %, Männer 33 %); ältere Patienten sind davon öfter betroffen als jüngere. In 18 % kam es zu einem zweimaligen Auftreten einer Granulocytopenie im Verlauf der Remission. Eine auffallende Veränderung hinsichtlich der Tendenz zu leukocytopenischen Werten konnte selbst bei mehrfach therapierten Patienten nicht festgestellt werden. Leukocytopenische Werte unter 2 500 kamen nicht vor.

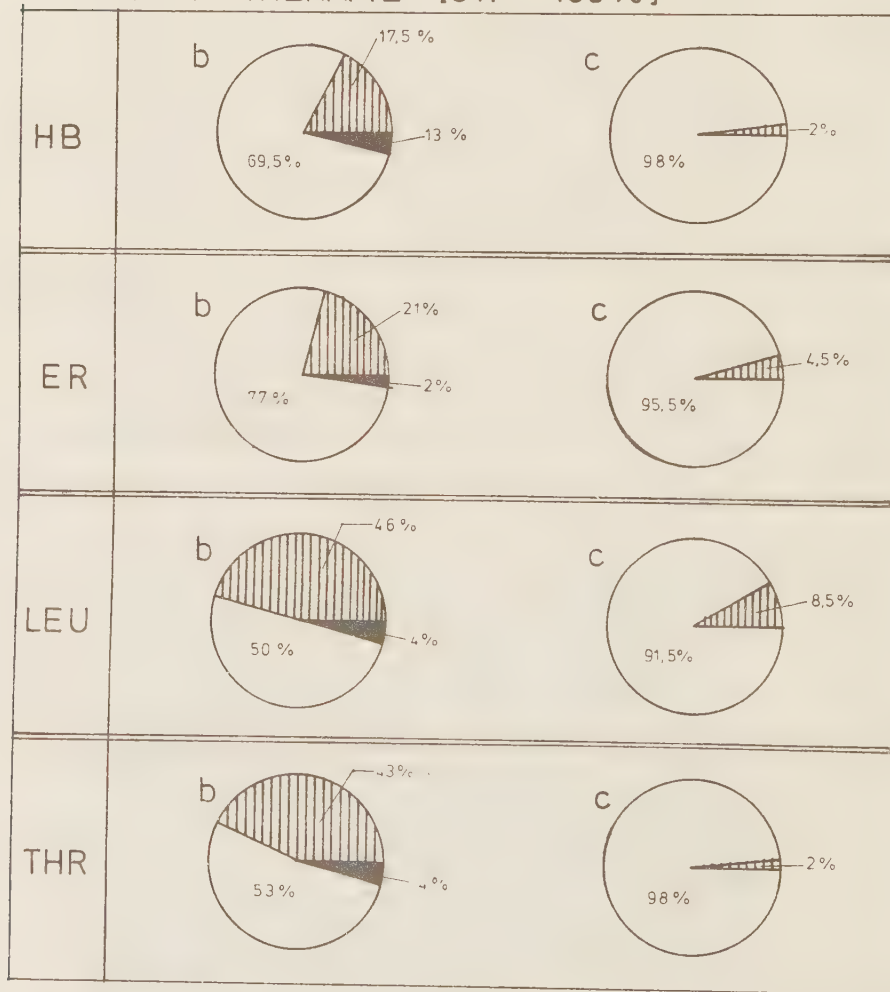
Eine passagere Thrombocytopenie (Unter $150\,000/\text{mm}^3$) wurde in 25,5 % der Fälle (Männer 31%, Frauen 20%) beobachtet.

Mit steigender Therapieanzahl kommt es zu einem verstärkten Auftreten von Thrombocytopenien (Abb. 13). Sämtliche Cytopenien waren ohne Therapie reversibel.

Abb. 3

REAKTION VON HB-, ER-, LEU-, THR-WERTEN
UNTER ^{32}P -THERAPIE IN RELATION ZUM
AUSGANGSWERT

1. ^{32}P -THERAPIE [91P = 100%]



UNVERÄNDERT



VERMEHRT



VERMINDERT

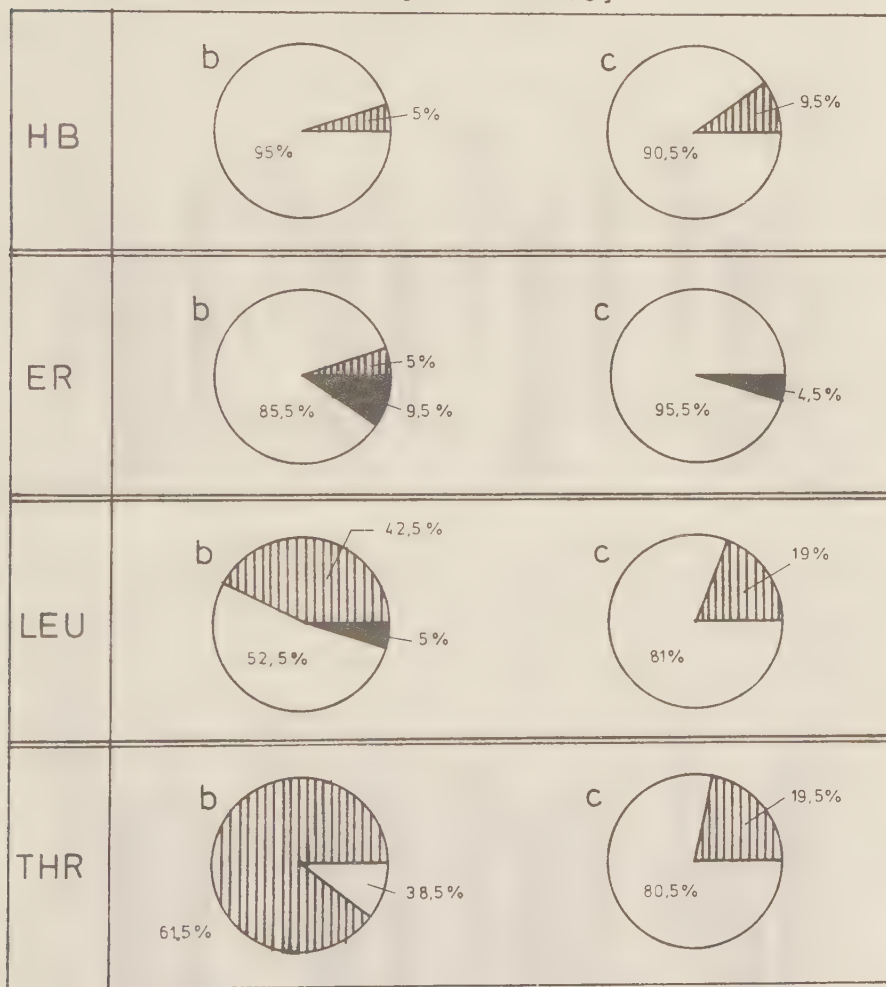


b d = 2,5] WOCHEN NACH ^{32}P -THERAPIE
c b = 16]

Abb. 4

REAKTION VON HB-, ER-, LEU-, THR-WERTEN UNTER ^{32}P -THERAPIE IN RELATION ZUM AUSGANGSWERT

4. ^{32}P -THERAPIE [22P = 100%]



UNVERÄNDERT



VERMEHRT



VERMINDERT



b a = 2,5
 c b = 16 } WOCHEN NACH ^{32}P -THERAPIE

Abb 5a WIRKUNG DER ^{32}P -THERAPIE AUF DAS BLUTBILD (IN % DER FÄLLE) FRAUEN

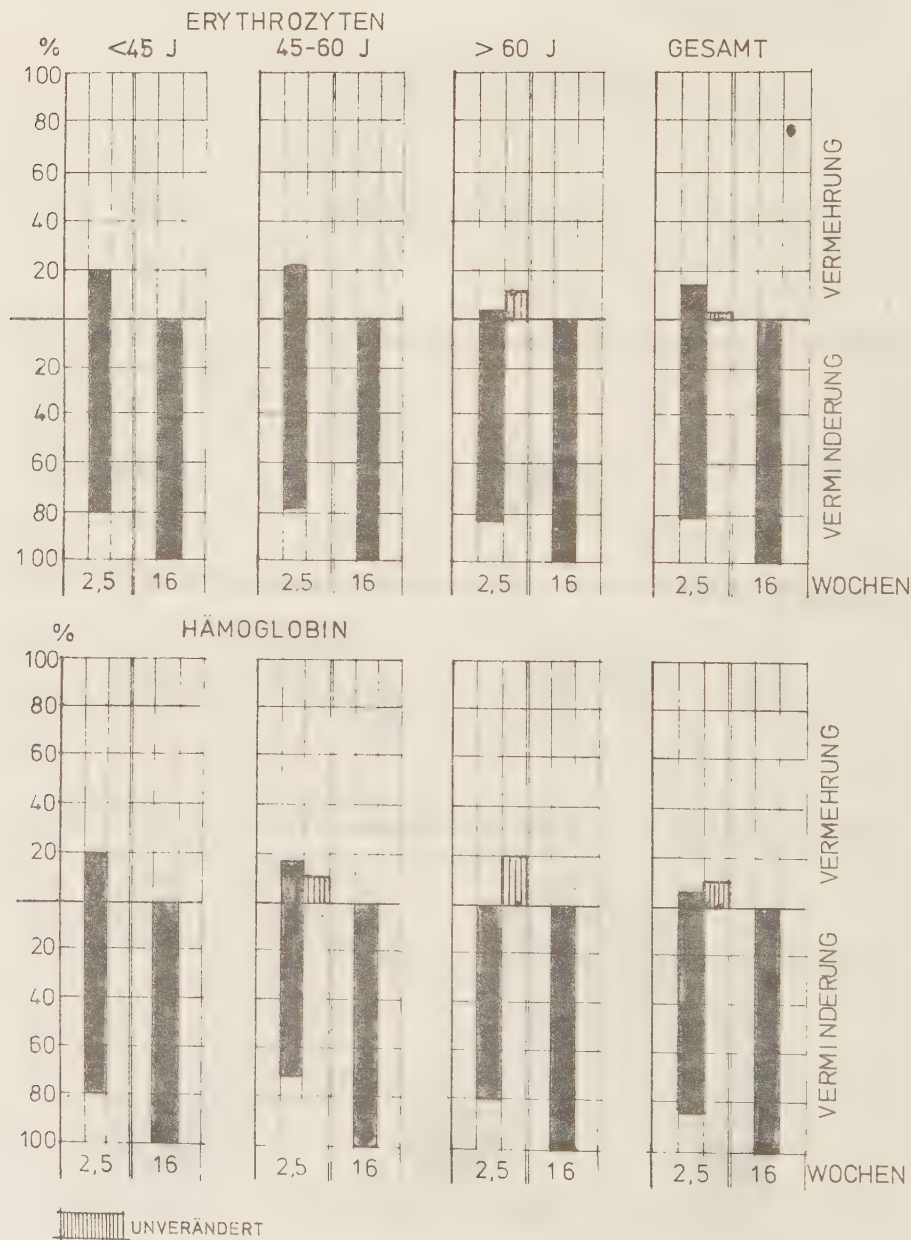
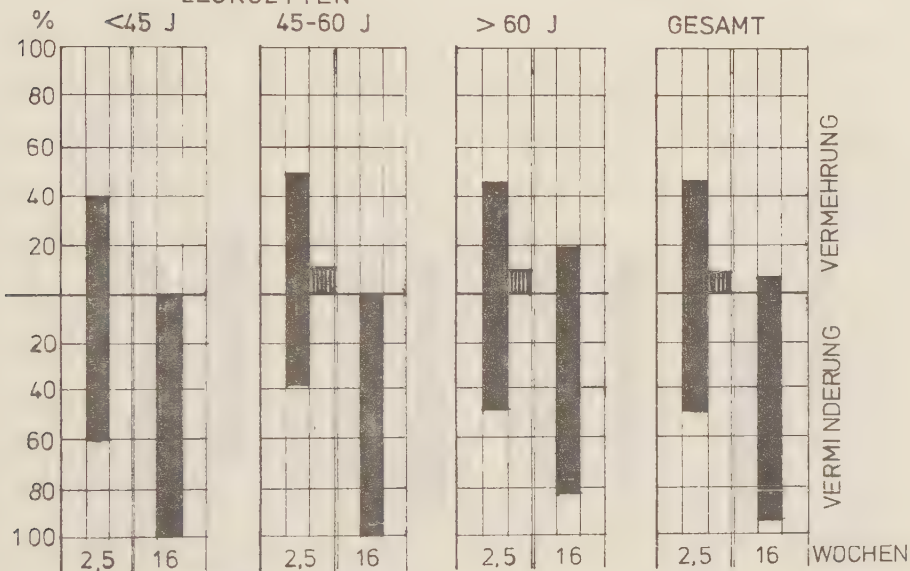
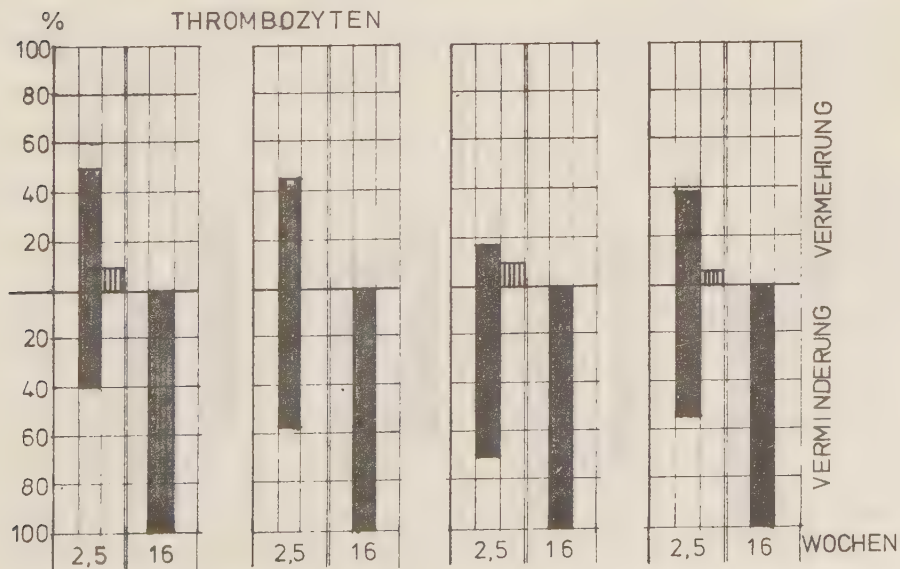


Abb 5b WIRKUNG DER ^{32}P -THERAPIE AUF DAS BLUTBILD (IN % DER FÄLLE) FRAUEN

LEUKOZYTEN

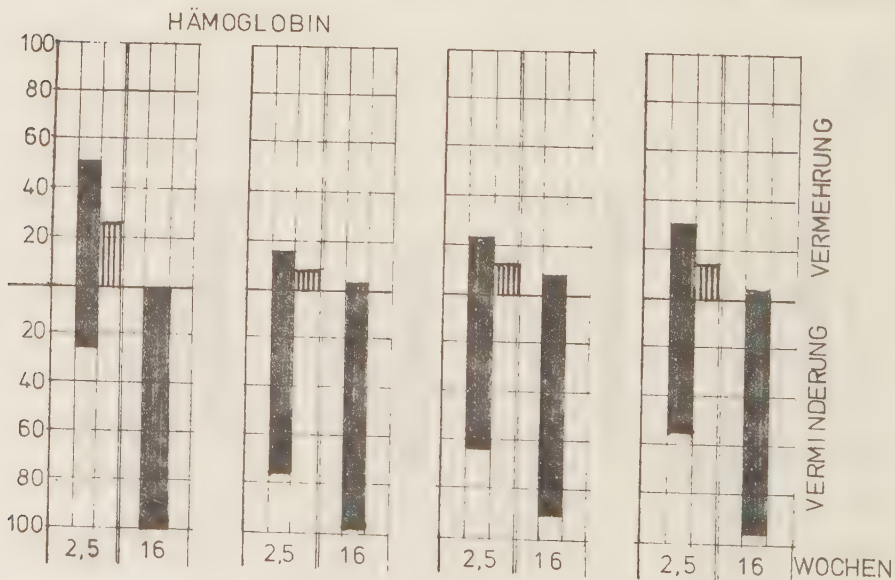
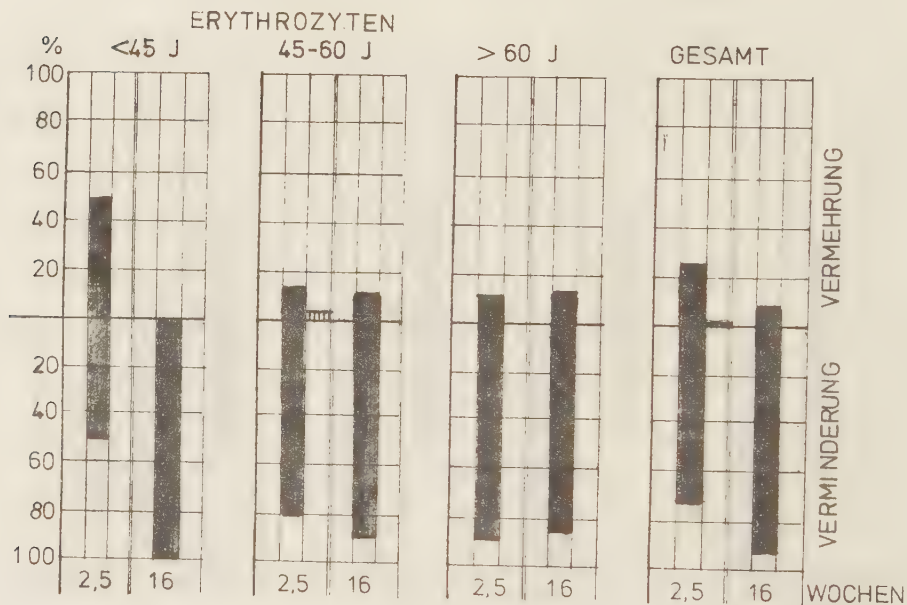


THROMBOZYTEN



UNVERÄNDERT

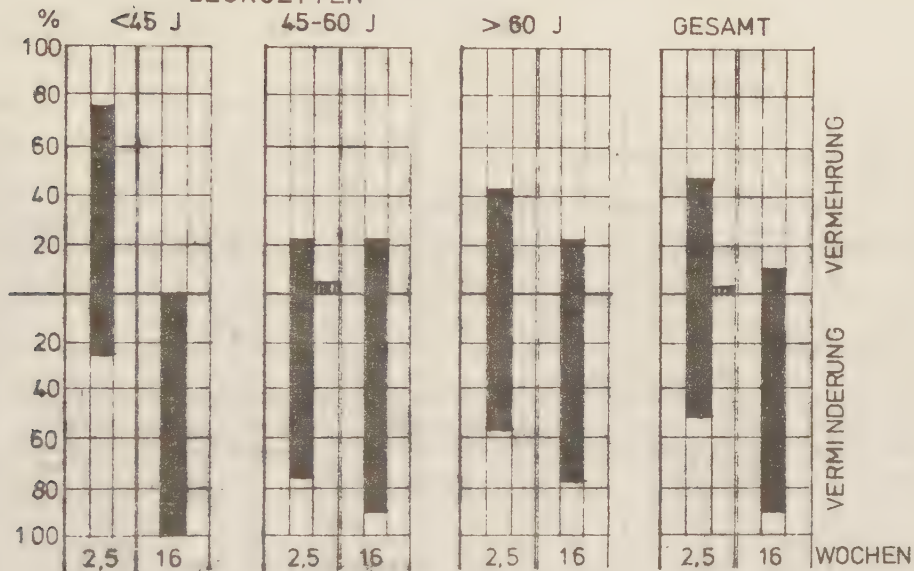
Abb 6a WIRKUNG DER ^{32}P -THERAPIE AUF DAS BLUTBILD (IN % DER FÄLLE) MÄNNER



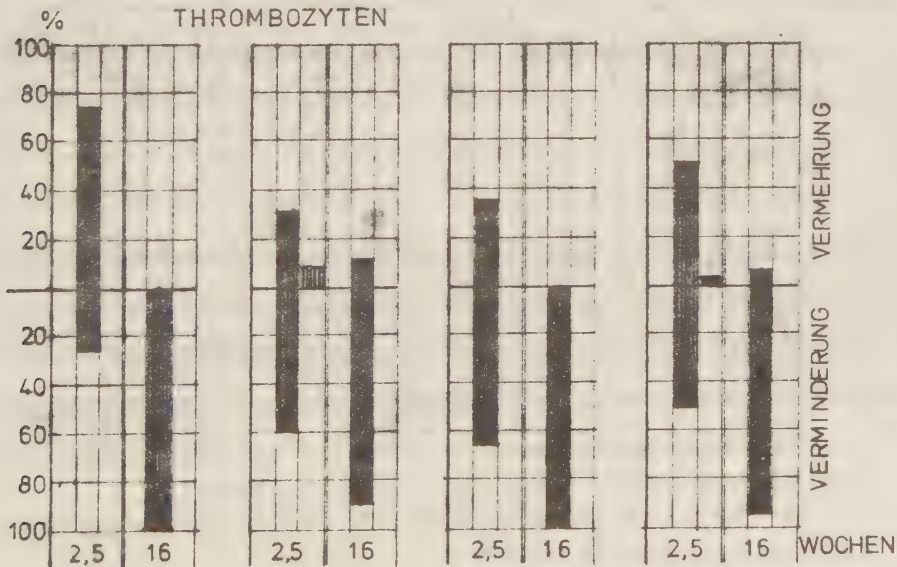
UNVERÄNDERT

Abb 6b WIRKUNG DER ^{32}P -THERAPIE AUF DAS BLUTBILD (IN % DER FÄLLE) MÄNNER

LEUKOZYTEN



THROMBOZYTEN



UNVERÄNDERT

Tabelle 7a

Blutbildwerte und Remissionsdauer bei
Männern und Frauen (<45 J.) vor und
nach ^{32}P -Therapie.

n	MÄNNER			FRAUEN				$\bar{x}$
	5	1		11	8	7	4	
THERAP	I.	II.	x	I.	II.	III.	IV.	
HB a	21.2	20.	20.6	20.5	20.	17.9	17.9	19.1
ER a	6.8	6.8	6.8	7.1	6.9	6.7	7.2	7.0
LEU a	9.6	8.2	8.9	8.9	9.4	11.8	9.9	10.
THR a	260.	238.	249.	243.5	248.	351.9	396.	309.6
HB b	20.6	18.7	19.7	16.5	17.6	16.3	16.3	16.7
ER b	6.4	6.1	6.3	6.3	6.5	5.9	6.	6.2
LEU b	9.7	9.5	9.6	9.7	8.5	10.2	9.2	9.4
THR b	297.	226.5	261.8	256.	329.	283.	432.	325.
W	21.	15.4	18.2	15.	17.3	14.7	24.	17.8
HB c	16.4	17.	16.7	14.8	14.2	14.4	15.	14.5
ER c	5.5	4.9	5.2	4.7	4.6	4.8	4.9	4.8
LEU c	7.3	6.5	6.9	6.	5.1	6.	8.5	6.4
THR c	160.	171.	165.5	217.	186.	209.	304.	229.
R _{Klin}	42.5			27.2	48	8.5		25.1
R _{Häm}	17.3			19.1	16.7	16.6		17.5
D	26.2			8.1	31.3	8.1		10.4

a = vor Radiophosphorthherapie

b = 2,5 Wochen nach ^{32}P -Therapiec = Das Blutbild am Remissionshöhepunkt. D = Differenz $R_{\text{Häm}}/R_{\text{Klin}}$

R = Remissionsdauer in Monaten

W = Remissionshöhepunkt in
Wochen

Tabelle 7b

Blutbildwerte und Remissionsdauer bei
Männern (45 - 60J.) vor und nach
³²P-Therapie.

n	28.	18.	13.	7.	3.	3.	
THERAPIE	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	$\bar{x}$
HB a	20.4	20.	20.4	19.	18.9	17.9	19.4
ER a	6.9	7.2	7.	7.1	7.2	6.8	7.0
LEU a	9.4	9.6	13.2	11.6	11.6	11.8	11.2
THR a	210.	277.	283.8	280.	364.6	260.	279.2
HB b	19.1	19.	18.9	17.	17.2	17.	18.
ER b	6.1	6.5	6.6	6.4	6.9	6.	6.4
LEU b	8.6	10.2	10.5	9.9	12.7	12.9	12.5
THR b	236.	278.	192.	280.	365.	177.	255.
W	16.1	16.7	19.9	12.	12.8	13.2	15.1
HB c	16.4	16.	17.9	16.7	16.2	17.7	15.2
ER c	5.1	4.9	5.9	5.7	5.5	6.2	5.4
LEU c	7.0	7.4	8.3	7.3	10.	8.2	8.
THR c	201.	191.	175.8	185.	260.6	214.6	204.7
R KLIN	22.	29.5	21.	28.3	32.4		26.6
R HÄM	17.7	15.	17.1	13.9	12.4		15.2
D	4.3	14.5	3.9	14.4	20.		11.4

Erklärung s. Tab. 7a

Tabelle 7c

Blutbildwerte und Remissionsdauer bei
Frauen (45 - 60J.) vor und nach
³²P-Therapie.

n	19	14	12	7	5	2	1	
THERAP	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	$\bar{x}$
HB a	20.4	20.2	20.4	20.2	18.2	16.9	17.2	19.1
ER a	7.1	6.5	7.1	6.8	6.4	6.9	6.5	6.8
LEU a	11.6	11.4	9.9	10.9	10.5	7.8	6.3	9.8
THR a	236.	297.	257.	234.	211.	249.	234.	245.
HB b	18.3	17.6	18.1	14.9	14.6	13.4	16.5	16.2
ER b	6.5	6.2	6.8	6.0	5.6	5.0	6.	6.
LEU b	11.2	10.3	8.0	9.6	10.2	8.9	3.	8.7
THR b	239.	242.7	227.	254.	226.	286.	172.	235.
W	17.	17.	21.2	11.3	18.	25.	16.	17.9
HB c	14.3	13.4	13.6	15.0	13.1	14.	17.2	14.4
ER c	4.1	4.7	4.	4.5	4.5	6.0	6.2	4.6
LEU c	7.8	6.7	5.5	7.0	5.9	6.1	8.	6.7
THR c	211.	201.	151.	171.	161.	128.	142.	166.
RKL	28.	19.2	28.8	20.	33.	25.		25.8
RHÄM	17.8	15.8	17.7	14.2	14.0	17.0		16.1
D	10.2	3.4	11.1	5.8	19.0	8.0		9.7

Erklärung s. Tab. 7a

Tabelle 7d

Blutbildwerte und Remissionsdauer bei
Männern (>60J.) vor und nach ^{32}P -Therapie.

n	16	9	5	3	1	
THERAPIE	I.	II.	III.	IV.	V.	$\bar{x}$
HB a	20.6	20.5	20.2	19.7	17.5	19.7
ER a	7.4	6.4	7.2	6.6	7.2	7.0
LEU a	7.7	6.9	12.1	10.4	13.2	10.1
THR a	276.	199.	250.	217.5	278.	244.1
HB b	20.2	18.3	18.4	17.9	16.9	18.3
ER b	7.2	5.7	6.4	6.0	6.5	6.4
LEU b	9.6	8.8	9.2	9.6	11.3	9.7
THR b	251.	175.	189.5	274.	382.	254.3
W	13.2	14.	20.6	12.5	16.	15.3
HB c	16.4	17.9	15.4	15.2	15.9	16.2
ER c	5.2	4.9	4.8	4.5	3.6	4.6
LEU c	7.	5.6	7.5	5.6	7.	6.5
THR c	170.	151.	163.	149.	218.3	170.2
RALIN	37.3	22.6	24.	20.5		26.1
RHAM	19.	16.	15.3	16.1		16.6
D	18.3	6.6	8.7	4.4		9.5

Erklärung s. Tab. 7a

Tabelle 7e

Blutbildwerte und Remissionsdauer bei
Frauen (>60J.) vor und nach ^{32}P -Therapie.

n	12.	6.	2.	2.	
THERAPIE	I.	II.	III.	IV.	$\bar{X}$
HB a	20.4	18.5	20.	18.	19.2
ER a	6.7	6.8	6.6	6.2	6.6
LEU a	7.9	8.6	5.7	8.1	7.6
THR a	281.	231.	278.	203.	248.3
HB b	18.3	17.2	18.5	17.1	17.8
ER b	5.8	6.1	6.6	5.8	6.1
LEU b	9.2	9.5	8.5	8.3	8.9
THR b	222.	176.	159.	230.	196.8
W	12.	12.3	21.	24.	17.3
HB c	14.3	15.1	12.5	16.2	14.5
ER c	4.5	4.9	4.	5.2	4.7
LEU c	6.8	5.0	6.0	7.1	6.4
THR c	183.	148.	120.	152.	150.8
RKLIN	29.3	26.5	18.		24.6
RHAM	15.3	18.5	17.0		16.9
D	14.	8.	1.		7.7

Erklärung s. Tab. 7a

d) Überlebenszeit

Im Beobachtungszeitraum verstarben 30 Patienten nach einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 9,6 Jahren ab Diagnosestellung. Im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ist die durchschnittliche Lebenserwartung von Polycythämikern trotz der ^{32}P -Therapie bedeutend verkürzt (Abb. 7 und 8).

e) Osteomyelosklerose und akute Leukämie

In 17 Fällen (18,6%) konnten wir den Übergang der Polycythaemia vera rubra in eine Osteomyelosklerose beobachten. Frauen (22,9 %) sind davon häufiger betroffen als männliche Patienten. (14,3 %); eindeutig ist - in Übereinstimmung mit anderen Autoren (16,30, 61) - der Übergang in eine Osteomyelosklerose mit zunehmender Krankheitsdauer korreliert (Abb. 19):

Der Übergang vollzieht sich im Durchschnitt nach 10,2 Jahren, in 58,8 % der Fälle zwischen dem 10. und 19. Erkrankungsjahr.

Eine Leukämie trat in einem Fall nach 9jähriger Krankheitsdauer auf.

Abb. 7

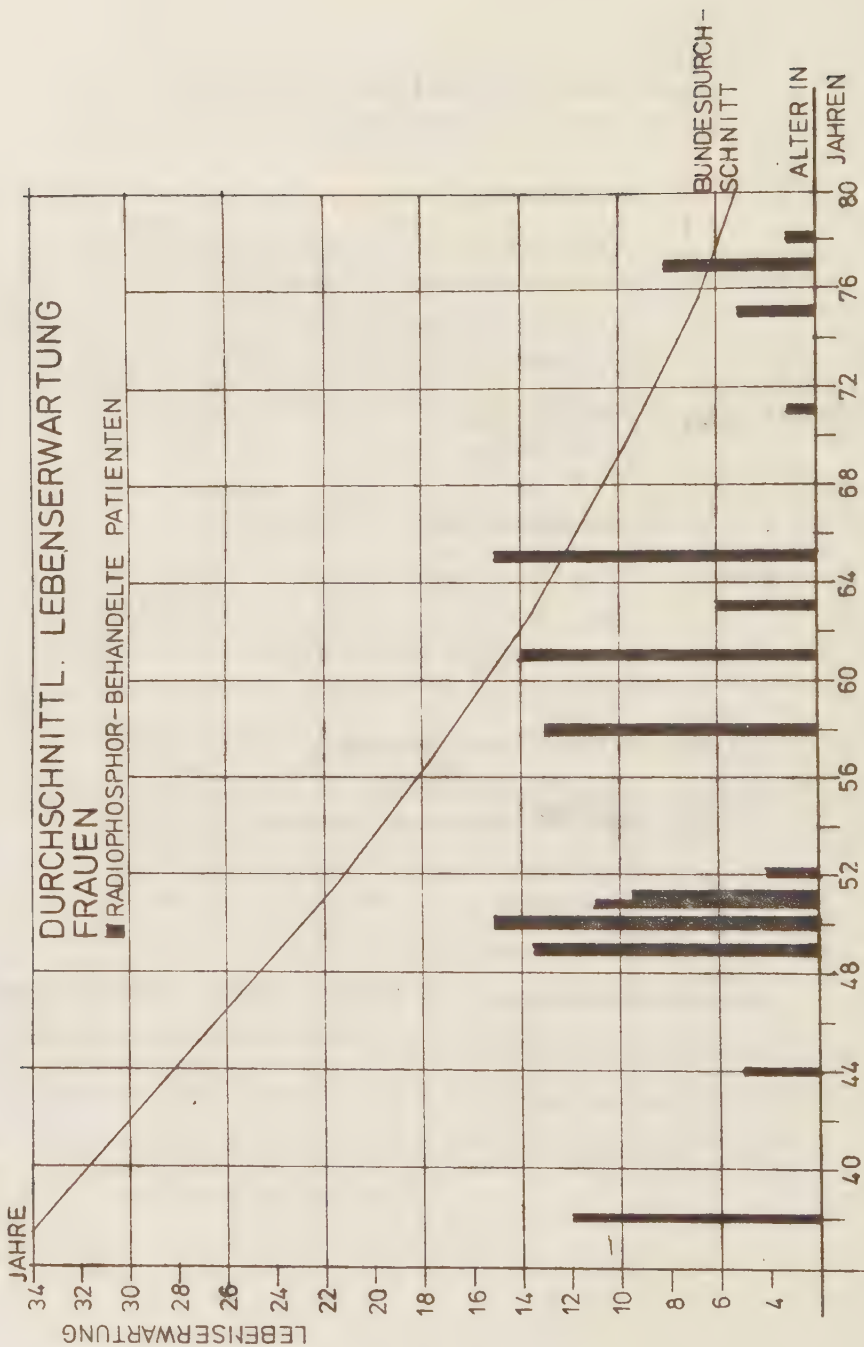
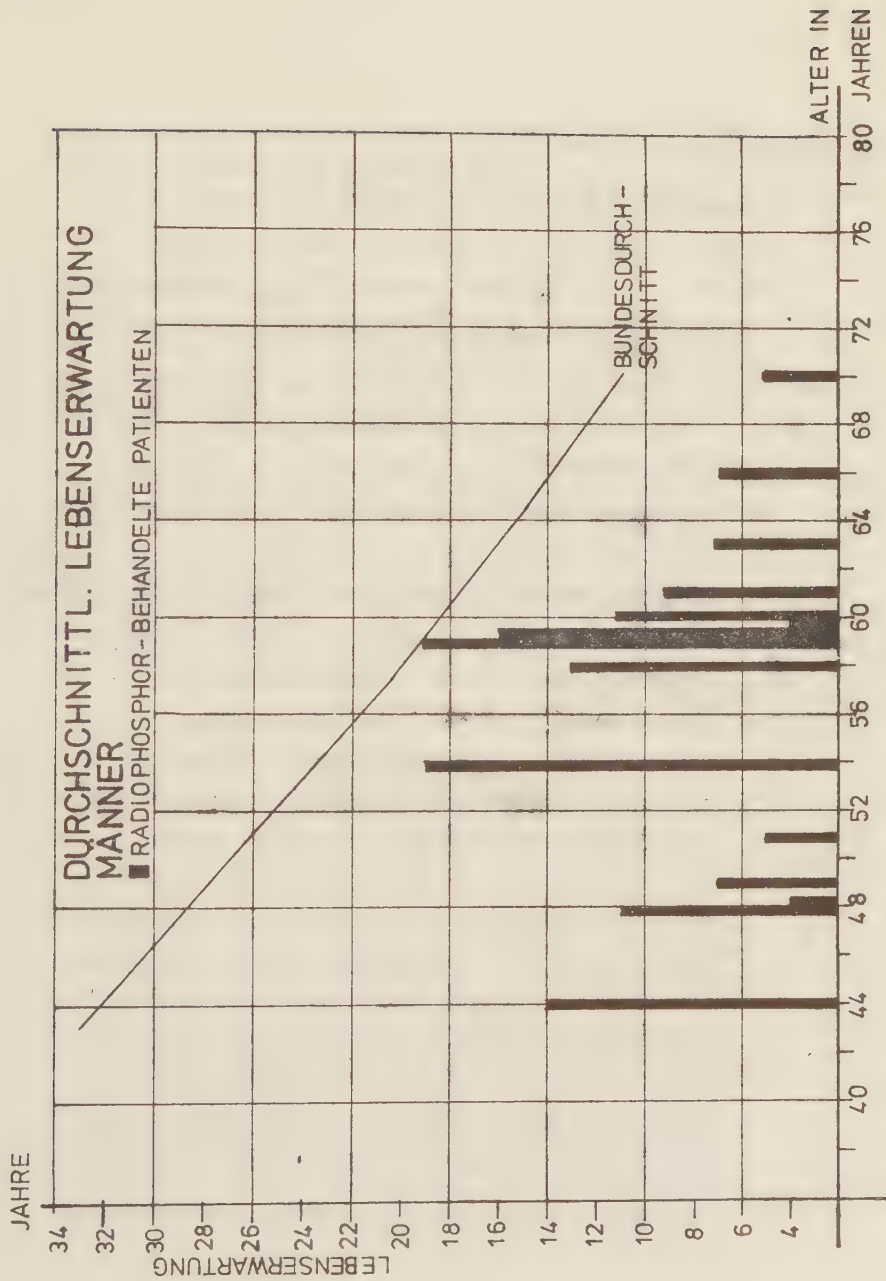


Abb. 8



D. Erfolge der ^{32}P -Therapie.

Hauptkriterien des Therapie-Erfolges sind erstens die Remission, definiert durch den Anteil des Patientenguts, bei dem der beabsichtigte therapeutische Effekt eingetreten ist und die Zeitspanne, in der dieser anhält (Remissionsdauer) und zweitens das periphere Blutbild.

- a) Unterscheiden kann man zwischen einer haematologischen und klinischen Remission.
- aa) Die haematologische Remission ist die Zeitspanne, in der sich der knochenmarkdepressive Effekt der ^{32}P -Therapie so auswirkt, daß sich Erythrocyten-, Leukocyten- und Thrombocytenzahl in oder unter der Norm befinden. In 72,5 % (Männer 70,2 % - Frauen 74,8 %) wurde eine vollständige hämatologische Remission für eine durchschnittliche Zeit von 15,7 Monaten (Männer 15,4 Monate - Frauen 16,1 Monate) erreicht. Die Remissionsdauer verkürzt sich mit steigender Therapieanzahl, (Abb. 17). Nach der vierten Therapie wird eine vollständige hämatologische Remission in 67,3 % der Fälle erreicht. Patientenalter und Ausmaß der nach erster ^{32}P -Therapie erreichten Remission lassen keinen Rückschluß im Hinblick auf eine im weiteren Krankheitsverlauf mit radioaktivem Phosphor zu erzielenden Remission zu.
- bb) Die klinische Remissionszeit, definiert als objektiv und subjektiv beschwerdefreies Intervall, beträgt bei unserem Krankengut durchschnittlich 29,7 Monate (Frauen 27,7 Monate - Männer 31,7 Monate) und zeigt keine einheitliche Tendenz (Abb.18).

- b) Die Wirkung der ^{32}P -Therapie auf das periphere Blutbild geht aus den Abb. 9 - 16b und den Tabellen 7 a- 8 hervor. (Nach der vierten ^{32}P -Therapie kann den Werten wegen der zu geringen Patientenzahl kein statistischer Aussagewert beigemessen werden).

Der therapeutische Erfolg ist sowohl hinsichtlich der effektiven Senkung der peripheren Blutbildwerte (Abb.10,11) als auch von den Normalwerten (Tab. 2) ausgehend, bei weiblichen Patienten ausgeprägter als bei männlichen, (Abb.14a und 14b), ein bedeutender, altersabhängiger Unterschied besteht nicht, (Abb.15a - 16b).

Nach mehrfacher ^{32}P -Therapie sind keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf das periphere Blutbild - mit Ausnahme der Thrombocyten, die eine verstärkte Neigung zu thrombocytopenischen Werten zeigen (Abb. 12 und 13), was sich klinisch in einem verstärkten Auftreten von Hämorrhagien in unserem Patientengut ausdrückt - festzustellen.

Bis auf die Hsemoglobinausgangswerte läßt sich keine einheitliche Tendenz feststellen, (Abb.9, 10 und 11).

Nach 2,5 Wochen zeigt sich noch kein bedeutender therapeutischer Effekt; entsprechend der biologischen Halbwertszeit der Erythrocyten, deren Überproduktion das haematologische Leitsymptom ist, wird der maximale therapeutische Erfolg nach durchschnittlich 17 Wochen erreicht (Tabelle 8, Abb. 12 - 16b).

Tabelle 8 Blutbildwerte vor und nach ^{32}P -Therapie.
(Gesamtpatientengut, n=91)

n		91		56		39		22		9	5	$\bar{x}$
THERAP.		I.	-s	II.	-s	III.	-s	IV.	-s	V.	VI.	
HB	a	20,6	0,31	19,9	0,7	19,8	1,06	19.	1,02	18,2	17,4	19,5
ER	a	7,1	0,26	6,8	0,29	7.	0,29	7,2	0,57	6,9	6,8	6,9
LEU	a	9,2	1,41	9.	0,51	10,5	2,96	10,2	1,32	11,8	9,8	9,6
THR	a	251.	26,7	248.	34,7	284.	40.	266.	78,2	284.	254.	262,5
HB	b	18,8		18,1		18,0		16,6		16,2	15,2	17,2
ER	b	6,4		6,2		6,5		6,0		6,3	5,5	6,2
LEU	b	9,7		9,5		9,3		9,3		11,4	10,,9	10.
THR	b	250,2		237		210		294		324.	231,5	257.
W		15,7		15,5		19,4		16,8		15,6	19,1	17,3
HB	c	15,4	1,07	15,6	1,89	14,8	2,05	15,8	0,47	15,2	15,8	15,2
Leu	c	7.	0,59	6,1	0,96	6,7	1,18	10,2	1,32	7,6	7,2	6,8
ER	c	4,9	0,51	4,8	0,13	4,7	0,78	5.	0,51	4,5	6,1	4,8
THR	c	190,3	22,9	174,7	21,8	163,8	32,7	192,2	64,2	213.	171.	181.

Abb 9 WIRKUNG DER ^{32}P -BEHANDLUNG [GESAMT-KRANKENGUT n=91]

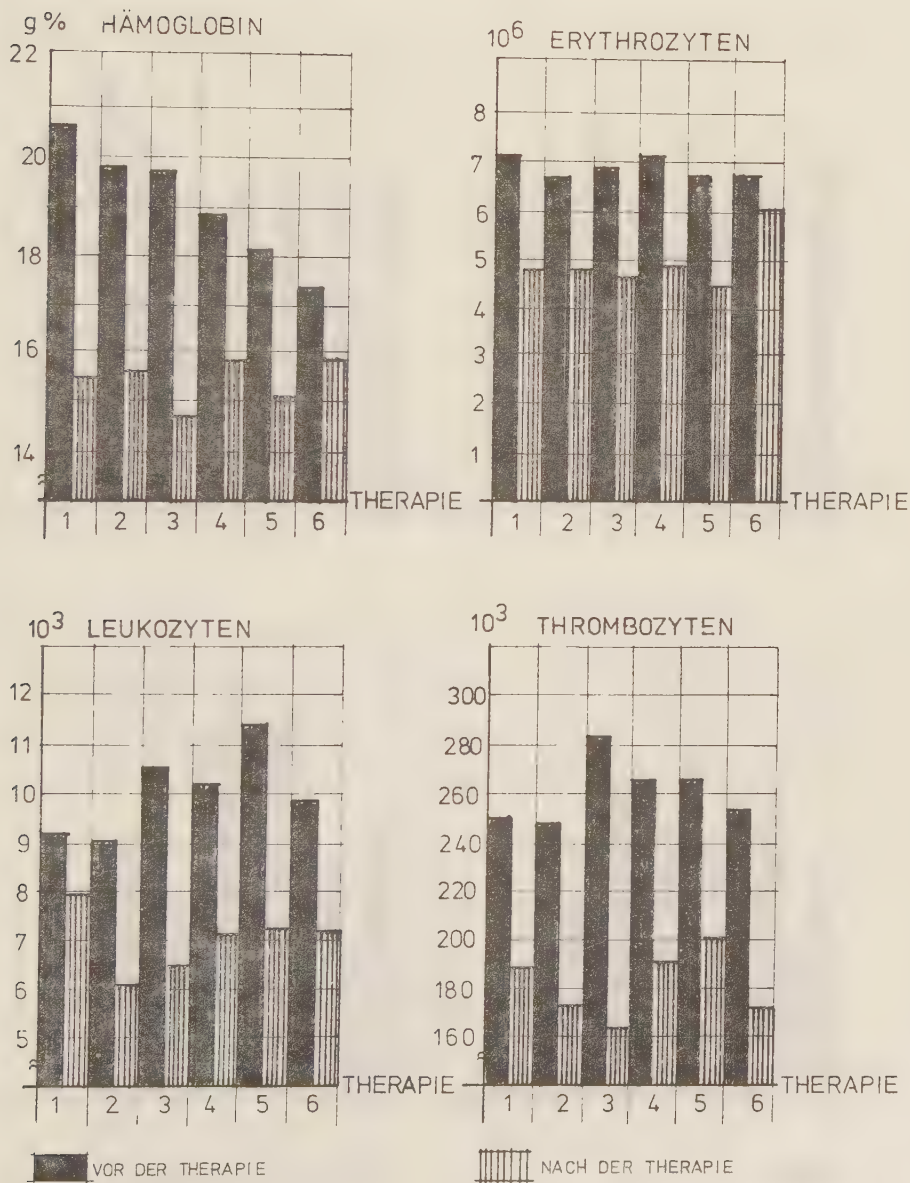


Abb 10 WIRKUNG DER ^{32}P -BEHANDLUNG [FRAUEN n=42]

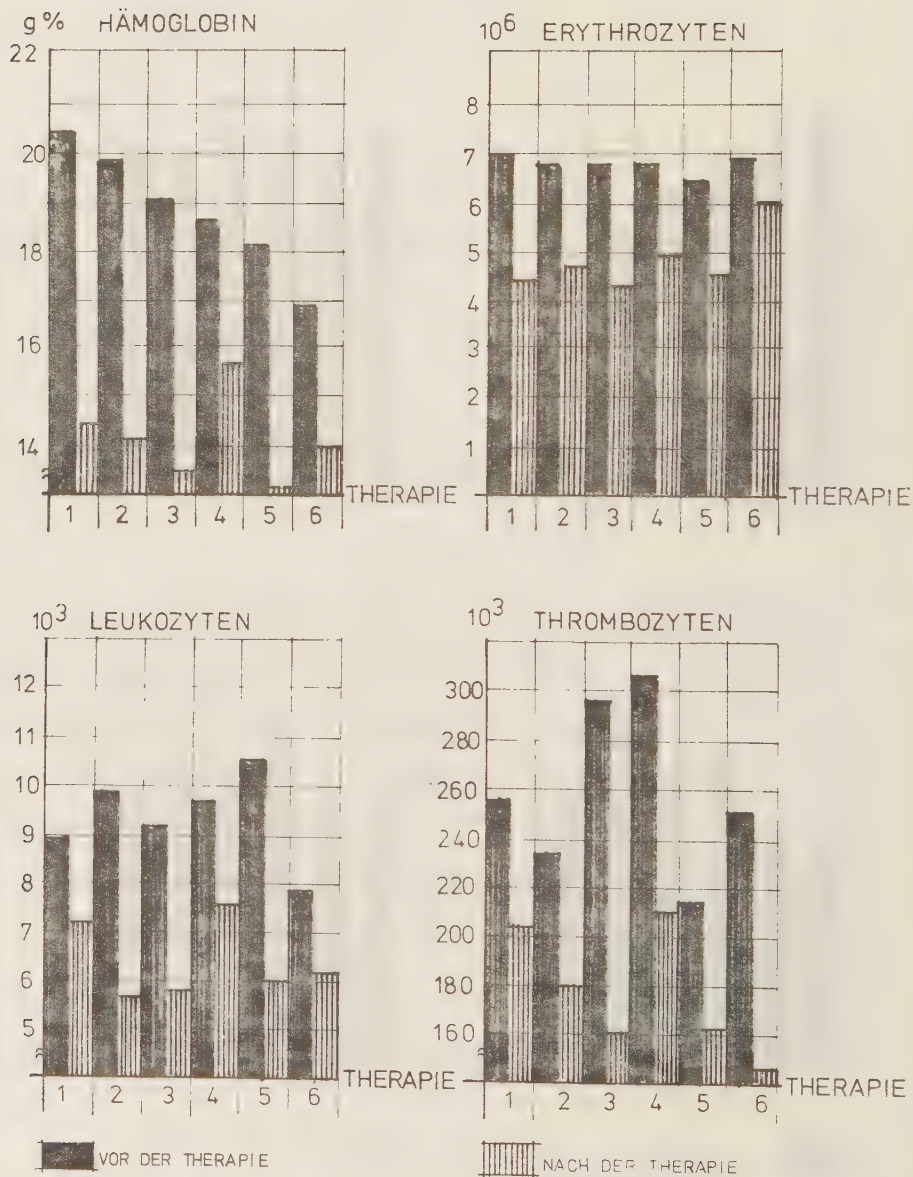


Abb 11 WIRKUNG DER ^{32}P -BEHANDLUNG [MÄNNER $n=49$]

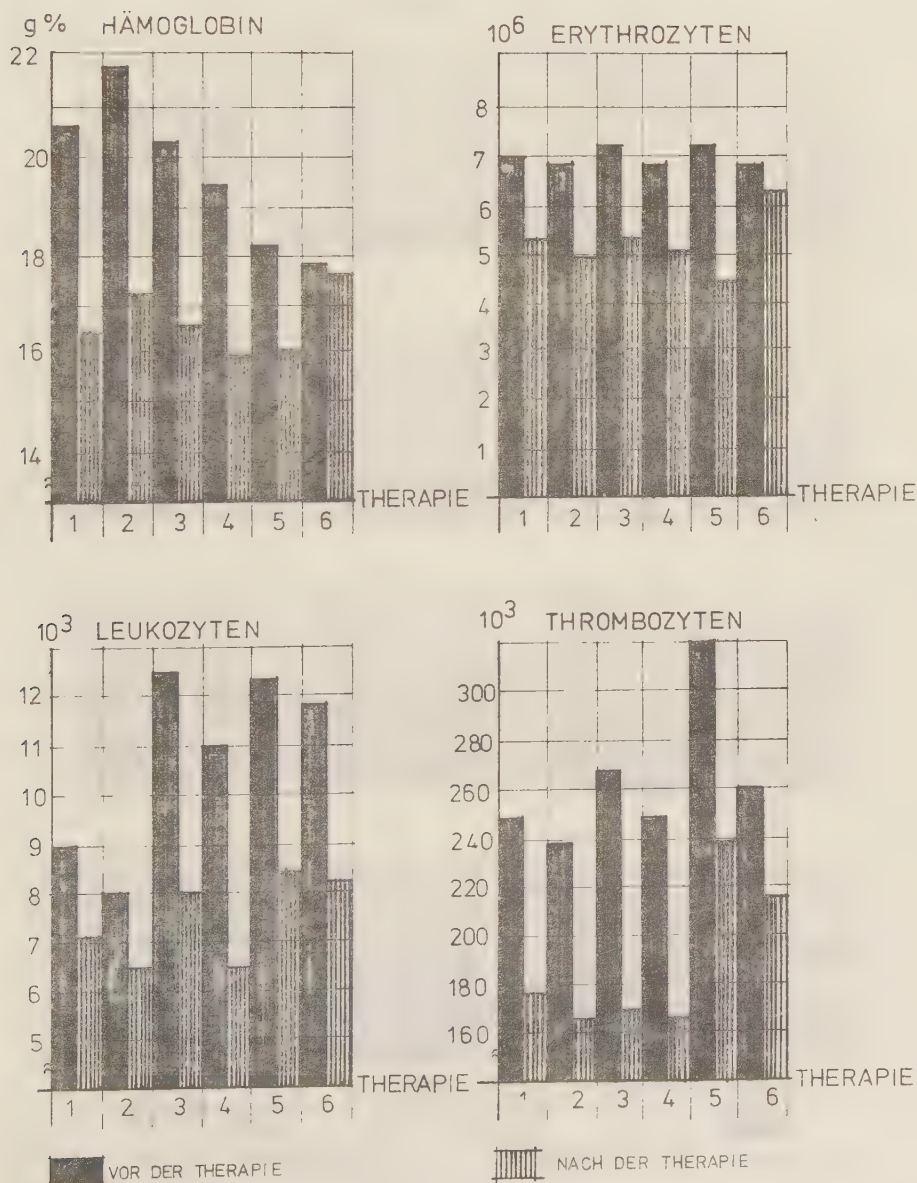
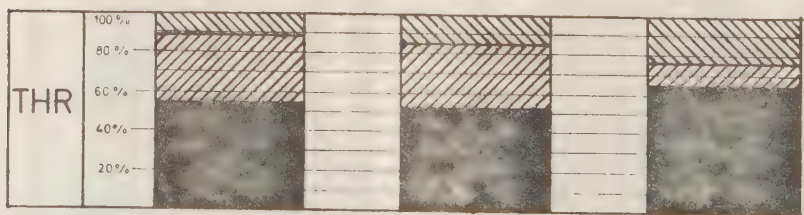
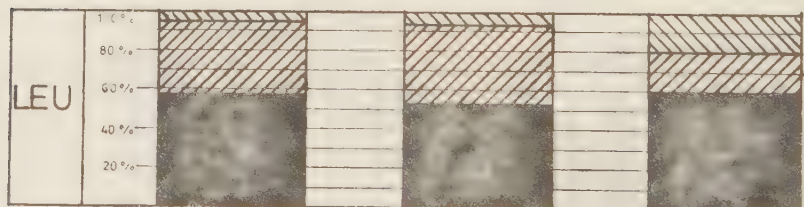
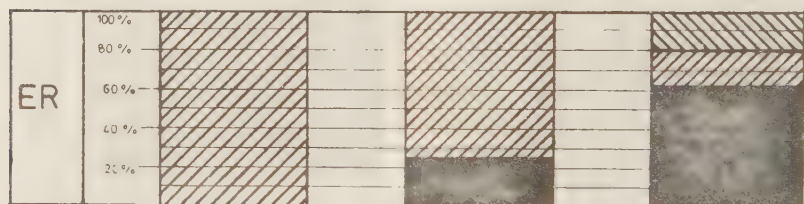
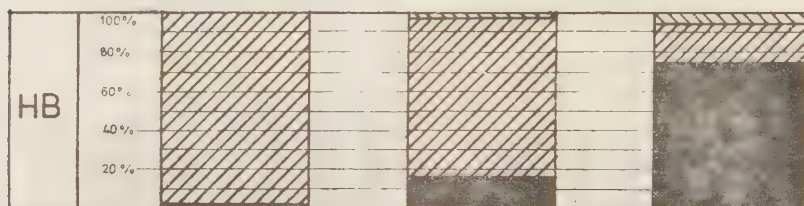


Abb. 12

WIRKUNG DER ^{32}P -THERAPIE AUF HB-, ER-, LEU-,
THR- WERTE IM ZEITABLAUF

1. ^{32}P -THERAPIE [91P = 100%]



NORMAL



ÜBER NORM



UNTER NORM



a = VOR ^{32}P -THERAPIE

b = 2,5 }
c = 16 } WOCHEN NACH ^{32}P -THERAPIE

Abb. 13

WIRKUNG DER ^{32}P THERAPIE AUF HB-, ER-, LEU-,
THR-WERTE IM ZEITABLAUF

4, ^{32}P -THERAPIE [22 P = 100%]



a

b

c



a

b

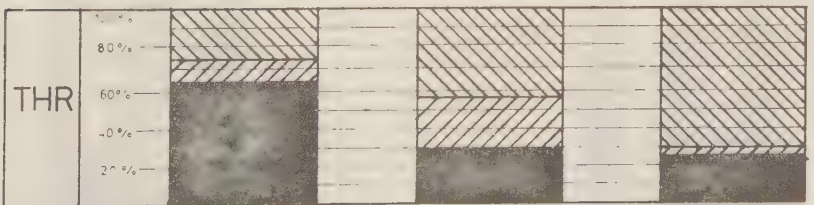
c



a

b

c



THR

NORMAL

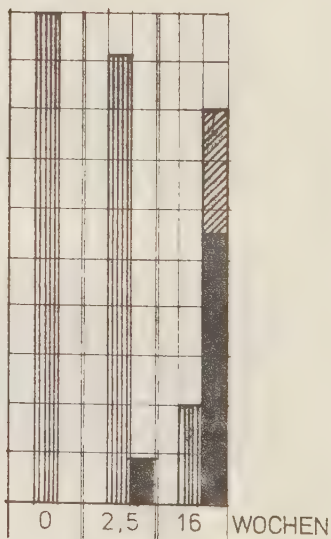
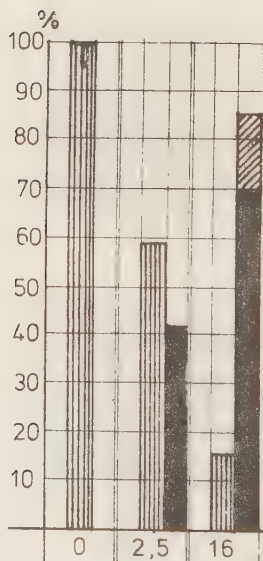
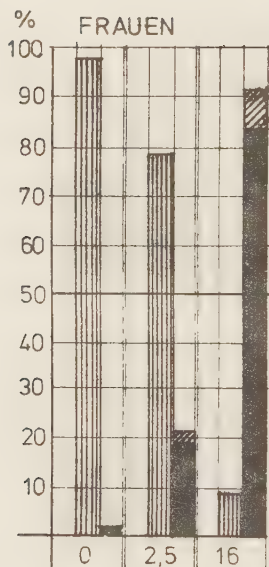
ÜBER NORM

UNTER NORM

a = VOR ^{32}P -THERAPIE

b = 2,5
c = 16 } WOCHEN NACH ^{32}P -THERAPIE

Abb14a DAS BLUTBILD VOR UND NACH
 ^{32}P -THERAPIE (IN % DER FÄLLE)



NORMAL

ÜBER DER NORM

UNTER DER NORM

Abb 14b DAS BLUTBILD VOR UND NACH
 ^{32}P -THERAPIE (IN % DER FÄLLE)

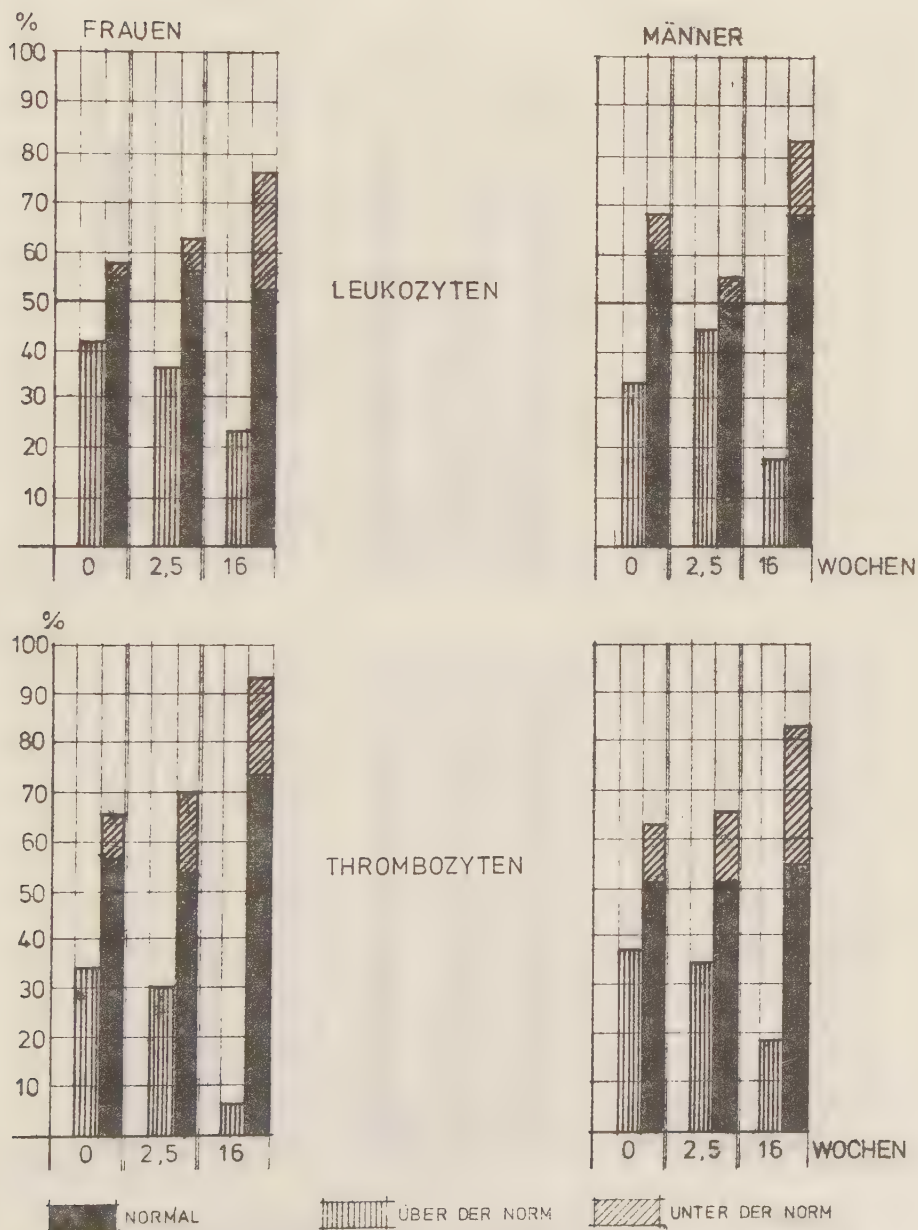
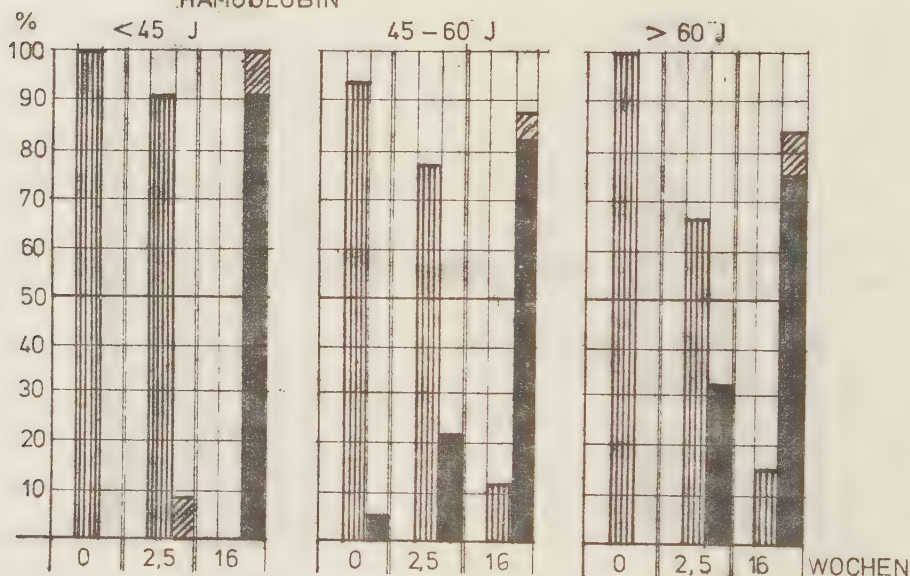


Abb15a DAS BLUTBILD VOR UND NACH ³²P-THERAPIE (IN % DER FÄLLE) FRAUEN

HÄMOGLOBIN



ERYTHROZYTEN

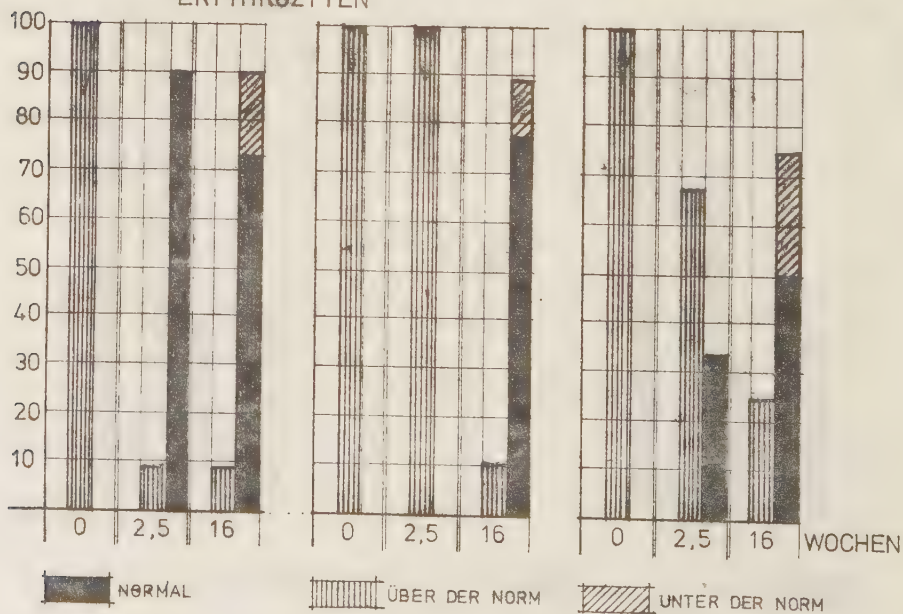
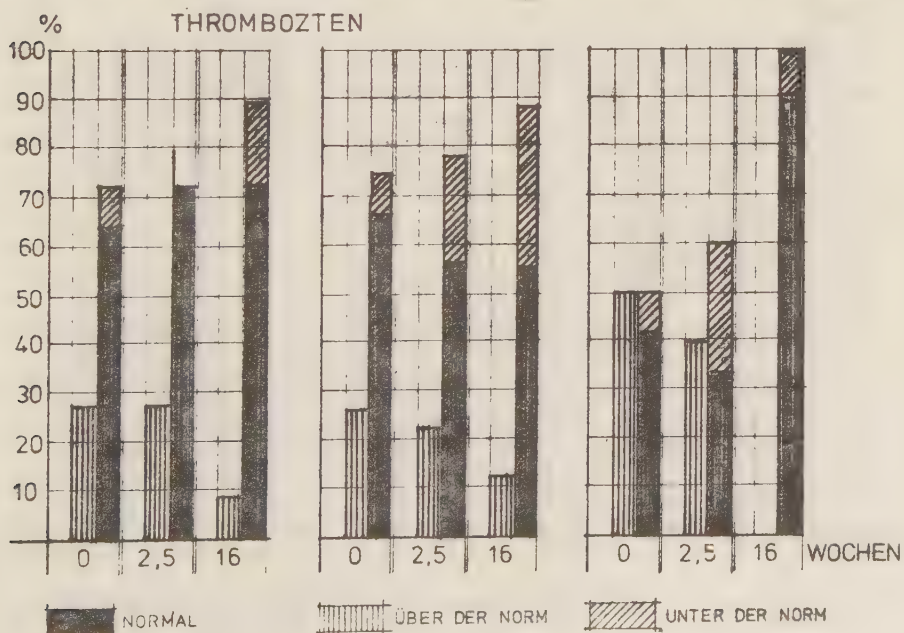
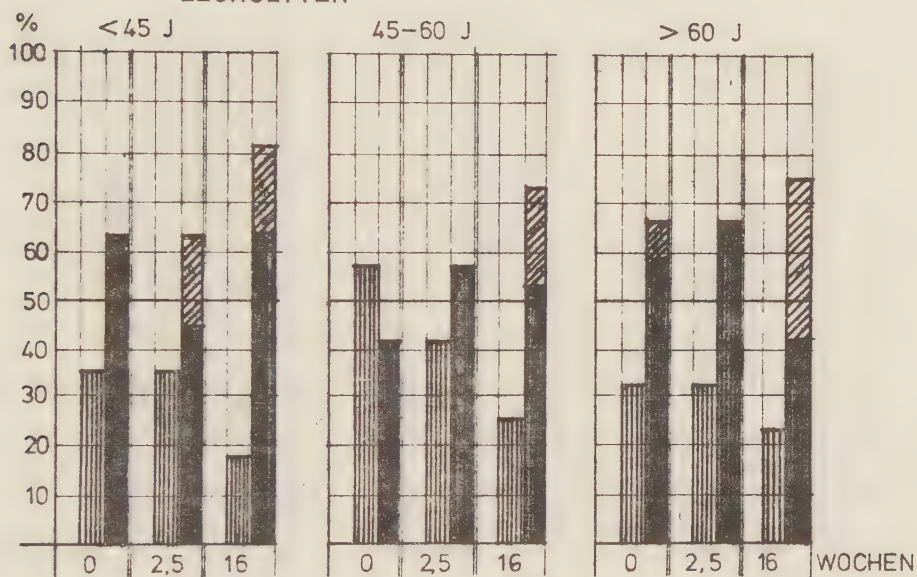


Abb15 b DAS BLUTBILD VOR UND NACH
 ^{32}P -THERAPIE (IN % DER FÄLLE)
 FRAUEN
 LEUKOZYTEN



■ NORMAL

▨ ÜBER DER NORM

▧ UNTER DER NORM

Abb 16a DAS BLUTBILD VOR UND NACH
 ^{32}P -THERAPIE (IN % DER FÄLLE)
 MÄNNER
 HÄMOGLOBIN

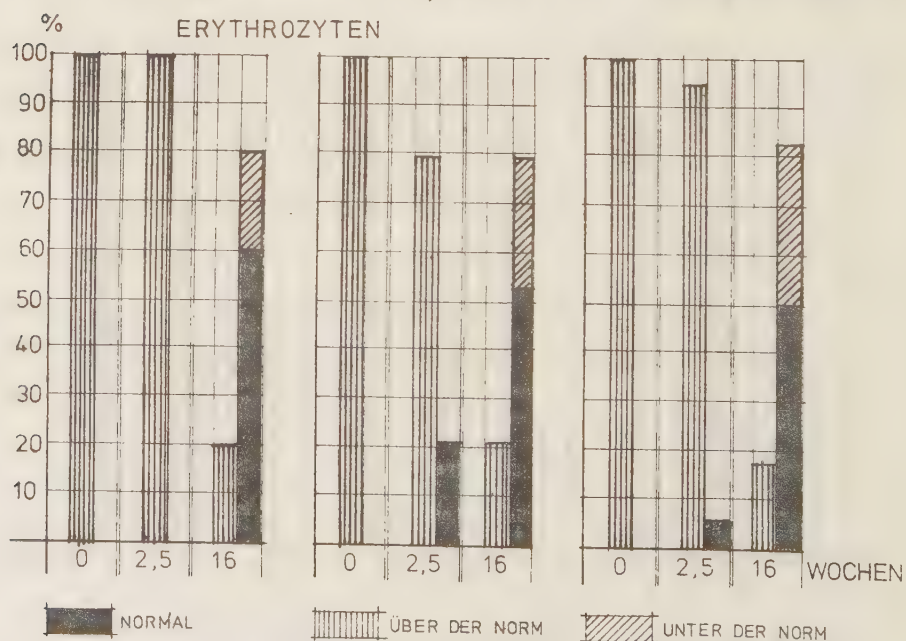
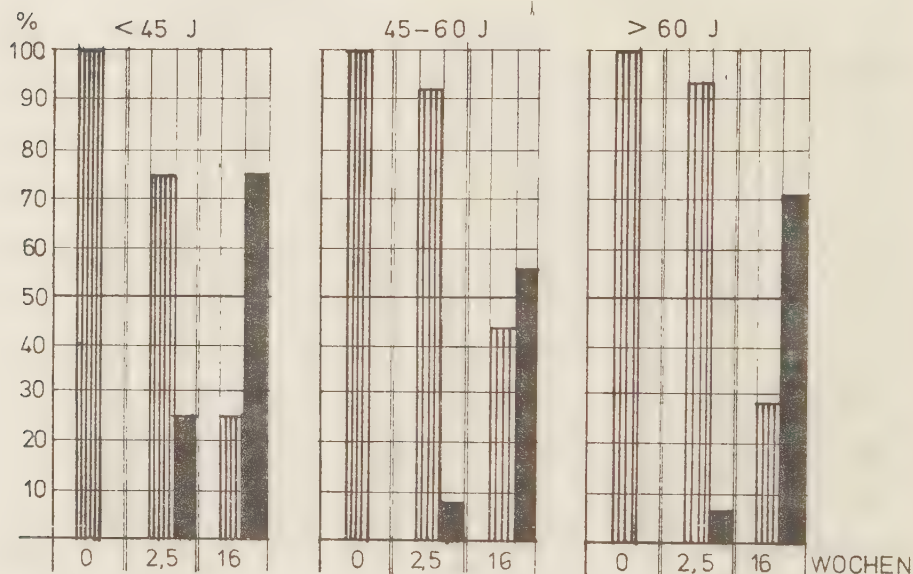
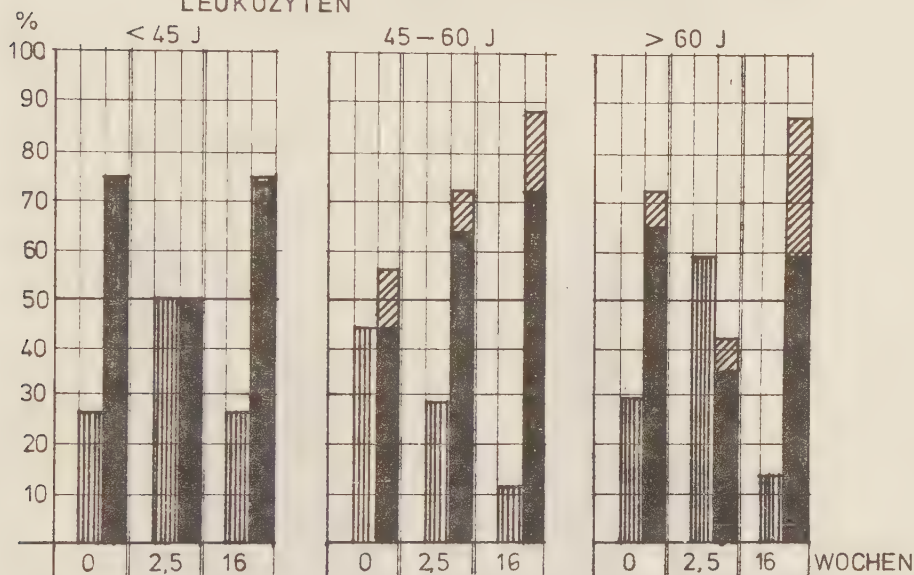


Abb 16b DAS BLUTBILD VOR UND NACH ³²P-THERAPIE (IN % DER FÄLLE) MÄNNER

LEUKOZYTEN



THROMBOZYTEN

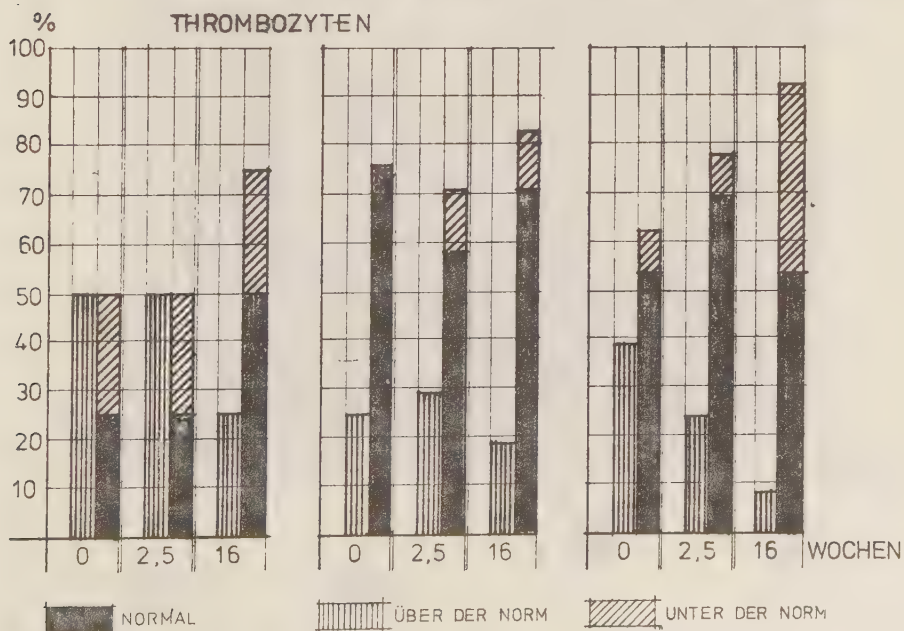


Abb. 17
HÄMATOL. REMISSIONSZEIT VON
57 ^{32}P -BEHANDELTEN PATIENTEN

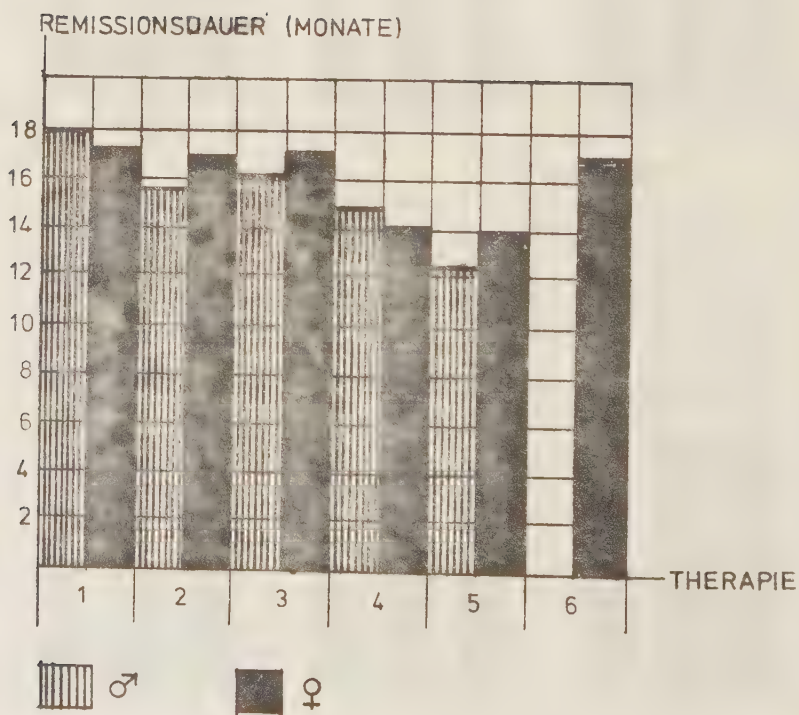


Abb. 18

REMISSIONSZEIT VON 57 MIT ^{32}P
BEHADELTEN PATIENTEN (KLIN)

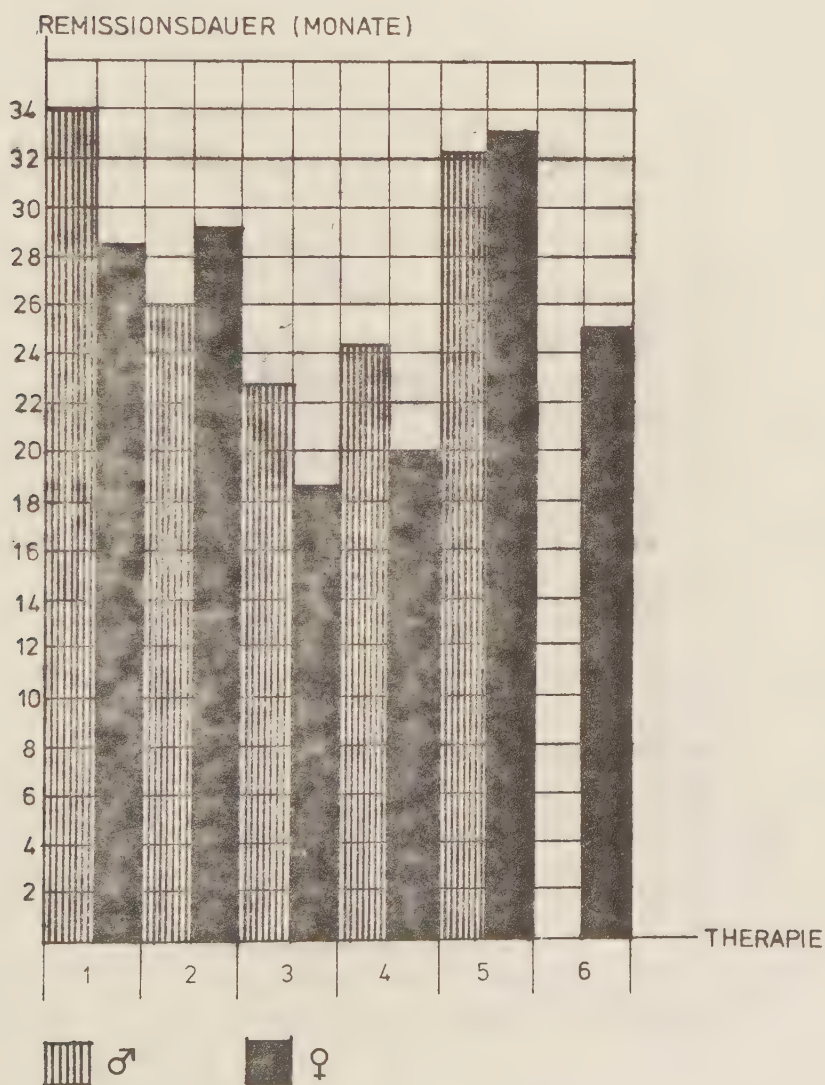
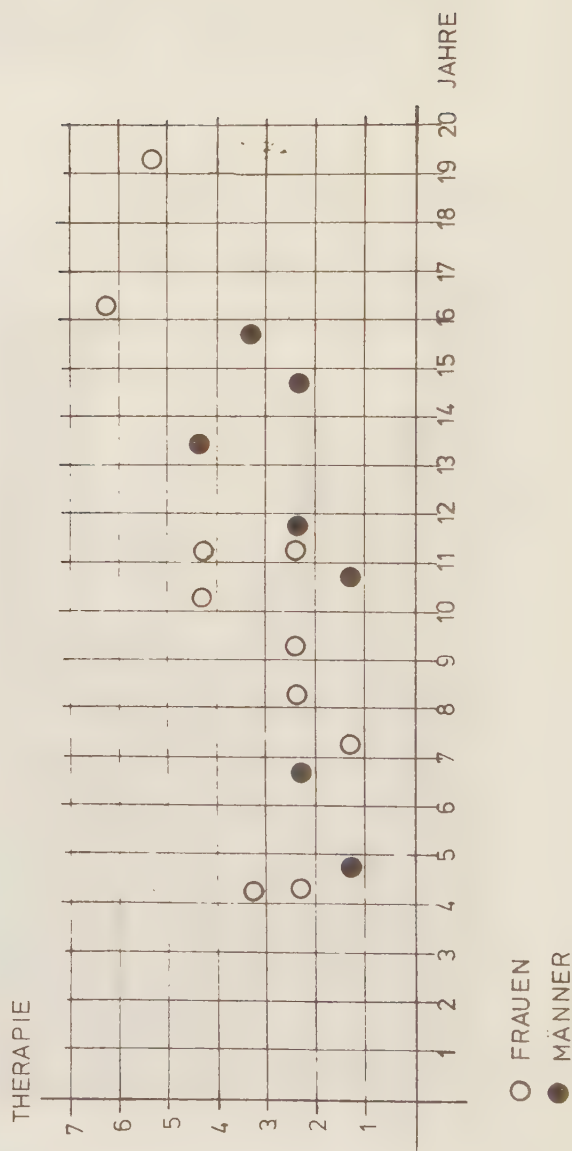


Abb. 19

AUFTRETEN VON OSTEOMYELOSKLEROSE BEI POLYCYTHAEMIKERN NACH ^{32}P -THERAPIE



III. Schlußbetrachtung.

A. Diskussion

- 1) Der klinischen Remissionszeit kann - in Übereinstimmung mit BEGEMANN (5) - wenig Aussagekraft beigemessen werden aus folgendem Grunde: Beschwerdefreiheit ist ein vages Kriterium, da es von der individuellen Indolenz des Patienten abhängt, wann er sich in ärztliche Behandlung begibt. Die signifikante Diskrepanz zwischen haematologischer und klinischer Remission weist auf die Notwendigkeit hin, die Patienten eindringlich zu engmaschigen Blutbildkontrollen zu bewegen, um gegebenenfalls dem erneuten Auftreten von Beschwerden und Komplikationen vorzubeugen.

Ein Zusammenhang zwischen der im Verlauf mehrfacher ^{32}P -Therapien reduzierten Dosierung und der sich verkürzenden Remissionsdauer besteht wahrscheinlich nicht, da diese Beobachtung auch von anderen Autoren (5,27,59) ohne entsprechende Dosisreduzierung gemacht wurde.

- 2) Die Überlebenszeitangaben nach ^{32}P -Therapie in der Literatur liegen zwischen 8,6 und 14,5 Jahren (1,3,4,27,34,43,45,52,54). Der mittlere Wert

beträgt 11,7 Jahre und betrug in unserem Krankengut 9,6 Jahre.

Die Überlebenszeit nicht mit ^{32}P -behandelter Patienten ist nach den Mitteilungen verschiedener Autoren (21,24,43,51) im Vergleich zu ^{32}P -behandelten Polycythaemikern etwa gleich lang. Die von TUBIANA gemachte Erfahrung, Patienten mit der kürzesten Remissionszeit nach der ersten Radiophosphor-Therapie hätten auch die kürzeste Überlebenszeit, kann nicht bestätigt werden.

Ein Vergleich der mitgeteilten Mittelwerte der Überlebenszeit ist problematisch, weil einige Autoren die Überlebenszeit anamnestisch vom Auftreten der ersten Symptome, andere von der ersten Diagnosestellung, und einige von der ersten ^{32}P -Therapie an rechnen, andererseits der Krankheitsverlauf nach HÖR und PABST (28) "durch primär schicksalhaft eintretende Komplikationen sowie durch Syntropie mit anderen Erkrankungen" beeinflusst werden soll. Wir neigen eher zu der Auffassung, daß die verkürzte Lebenserwartung der Kranken mit Polycythaemia vera rubra (Abb. 7,8) durch krankheitsspezifische Komplikationen bedingt ist und daß durch eine konsequente Überwachung in haematologischen Zentren die Prognose verbessert werden kann.

- 3) Die ^{32}P -Therapie als Grund für die Entstehung der Osteomyelosklerose aus einer Polycythaemia vera rubra ist nicht anzunehmen (34) und kommt nach eingehenden

histologischen Knochenmarksuntersuchungen nur als Teilfaktor - in wenigen Fällen - in Betracht (9).
TINNEY und Mitarbeiter beobachteten bereits 1943 das Auftreten einer myeloiden Metaplasie bei 17 % von 163 unbehandelten Polycythaemikern, was auf das schicksalhafte Endstadium der Markfibrose - in Übereinstimmung mit LAWRENCE (34) - hinweist.

- 4) Die Angaben über die Inzidenz von akuten Leukämien bei nicht mit ^{32}P behandelten Patienten liegen zwischen 0 und 1 % (21,24,41,43,51); bei Patienten mit ^{32}P -Behandlung schwanken die Angaben zwischen 0 und 21 % (1,2,9,27,31,34,42,43,45,52,54,63,66) und ergeben eine mittlere Inzidenz von 8,2 %.

OSGOOD (45) sieht das gehäufte Auftreten von akuten Leukämien bei ^{32}P -behandelten Polycythaemikern - in Übereinstimmung mit LAWRENCE (34) - als die Folge einer verlängerten Überlebenszeit gegenüber Unbehandelten, die bei durchschnittlich wesentlich kürzerer Überlebenszeit von 4,7 Jahren den vielleicht natürlichen Übergang der Erkrankung im terminalen Stadium in eine akute Leukämie nicht erleben. Er berichtet in einer Auswertung des von MODAN und LILIENFELD (42) beschriebenen Krankenguts über eine 11,2 Jahre dauernde Überlebenszeit von Polycythaemikern, bei denen unter ^{32}P -Therapie eine akute Leukämie auftrat, und eine Überlebenszeit von 8,2 Jahren bei 297 mit radioaktivem Phosphor behandelten Patienten ohne Übergang in eine Leukämie.

Auf Grund der erheblich differierenden Angaben in der Literatur, die sich unter Umständen daraus ergeben, daß die Diagnose nicht in allen berichteten Fällen von Polycythaemia vera rubra und akuter Leukämie als gesichert angesehen werden kann, - MODAN und LILIENFELD (42) beziehen z.B. fragliche Polycythaemien in ihre Auswertung mit ein - ist eine endgültige Beantwortung der Frage, ob es zu einem gehäuftem Auftreten von akuten Leukämien bei ^{32}P -therapierten Polycythaemikern gegenüber Patienten ohne ^{32}P -Therapie kommt, nicht möglich.

Die Ansichten in der Literatur gehen von einer signifikant erhöhten Leukämie-Inzidenz ^{32}P -behandelter Polycythaemiker gegenüber unbehandelten Patienten (21,42) bis zu der Erkenntnis, daß "die Leukämieentstehung bei der Polycythaemia durch die ^{32}P -Therapie nicht gefördert, sondern eher herabgesetzt wird" (59).

- 5) Die ^{32}P -Therapie hat die Vorteile der leichten Applizierbarkeit, der exakten, kontrollierbaren Dosierung, große behandlungsfreie Intervalle, geringe passagere Nebenwirkungen; im Gegensatz dazu ist die Chemotherapie mit den Nachteilen ausgeprägter Nebenwirkungen - mit zum Teil letalem Ausgang (5) - kürzeren Behandlungsintervallen, engmaschigeren Blutbildkontrollen, der Möglichkeit unkontrollierter Einnahme und schwieriger Dosierung verbunden.

Über akute Markfibrosen unter Chemotherapie wurde ebenfalls berichtet (5,9).

Die Auffassung mancher Autoren (5,51,53,67), der Chemotherapie den Vorrang vor der ^{32}P -Therapie zu geben, kann nach eigenen Erfahrungen und nach Vergleich mit der Auswertung bisher berichteter Befunde nicht bestätigt werden:

Die ^{32}P -Therapie der Polycythaemia vera rubra ist die Methode der Wahl, solange keine besseren therapeutischen Alternativen nachgewiesen werden.

B. Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen auf Erfahrungen mit 146 über einen Zeitraum von 16 Jahren an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München wegen einer gesicherten Polycythaemia vera rubra mit ^{32}P -behandelter Patienten.

Von diesen konnte der kontinuierliche, klinisch-haematologische Verlauf in 91 zwischen ein- und siebenmal, insgesamt 225 mal mit radioaktivem Phosphor behandelten Fällen beobachtet werden.

Im wesentlichen stimmen die Ergebnisse mit denen anderer Autoren überein:

Männer erkrankten häufiger als Frauen.

Nach dem Kriterium des peripheren Blutbildverhaltens zeigen die beste Ansprechbarkeit auf ^{32}P jüngere Patienten, bei weiblichen Patienten werden im Durchschnitt längere haematologische Remissionszeiten als bei männlichen Patienten erreicht. Mit zunehmender Therapiefrequenz verringert sich sowohl die Remissionsdauer als auch der Anteil der Patienten mit vollständiger Remission.

Die klinische Remissionsdauer kann wegen unsicherer Kriterien nicht in die Bewertung der Radiophosphorthherapie einbezogen werden.

Die Dosis lag zwischen 3,6 mCi und 10 mCi und wurde im Verlauf mehrfacher Behandlungen mit ^{32}P reduziert (Abb. 2).

Den Übergang in eine Osteomyelosklerose konnten wir in 17 Fällen beobachten; eine terminale akute Leukämie trat in einem Fall auf und entspricht den niedrigsten in der Literatur mitgeteilten Werten (1,2,24,59).

Passagere Granulocyto-, Thrombocyto- und Erythrocytopenien nach ^{32}P -Therapie waren die einzigen beobachteten Nebenwirkungen und ausnahmslos ohne Therapie reversibel.

Die ^{32}P -Therapie ist nach unseren Ergebnissen und der Auswertung der von anderen Autoren gemachten Erfahrungen weiterhin die Methode der Wahl.

IV. Literatur

- 1) Altenbrunn, H.J., D.Stober, G.Miersch: Die Radiophosphorbehandlung der Polycythaemia vera, unsere Erfahrungen nach 142 Therapien bei 53 Patienten; Dtsch.Gesundheitsw. 26/10:429, (1971)
- 2) Arthur, K.: Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia - a review of ten years experience; Clin.Radiol.18:287, (1967)
- 3) Bartelheimer, H., H.-J.Maurer: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten; Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 633, (1962)
- 4) Bauer, K.-H.: Das Krebsproblem; Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg; 2.Aufl.: 740 (1963)
- 5) Begemann, H., J. Rastetter, W.Kaboth: Klinische Hämatologie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 384 (1970)
- 6) Bernard-Dreyfus: Sur le diagnostic entre polyglobulie et polyglobulie secondaires; Acquis Med. Rec.: 91 (1965)
- 7) Böhm, J.: On the effect of a new cytostatic drug in chronic myeloses and polycythemias; Wien.Med. Wschr. 118: 721 (1968)
- 8) Brainerd, H., S.Margens, M.J.Chatton: Current Diagnosis and Treatment; Lange Medical Publications, Los Altos, Calif. (1967)
- 9) Burkhardt, R., H.W.Pabst, A.Kleber: Knochenmarkhistologie und Klinik der Polycythaemia vera; Arch.klin.Med. 216: 64 (1969)
- 10) Busse, K., W.Panlyn: Alternierendes Auftreten von perniziöser Anämie und Polycythaemia vera; Med.Welt, 1: 638 (1965)
- 11) Calabresi, P.: Myeloproliferative syndrome with leukemia preceding polycythemia vera: A case report; Blood, 13: 642 (1958)
- 12) Calabresi, P., O.O.Meyer: Polycythemia vera. I.Clinical and laboratory manifestations; Ann.intern.Med. 50: 1182 (1959)
- 13) Calabresi, P.: Polycythemia vera. II.Course and therapy; Ann.intern.Med. 50: 1203 (1959)

- 14) Callendar, S.T., H.E.M.Kay, S.D.Lawter, R.E.Millard, R.Sanger, P.A. Tippet: Two populations of Rh-groups together with chromosomally abnormal cell lines in the bone marrow; Brit.Med.J. 1:131 (1971)
- 15) Campbell,A., E.W.Emery, J.N.Godlee, T.A.Pranker: Diagnosis and treatment of primary polycythemia; Lancet 1:1074 (1970)
- 16) Damashek, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndrome; Blood G: 372 (1951)
- 17) Denny, W.F.: The humoral regulation of erythropoiesis; J.Ark.med.Soc. 62: 325 (1966)
- 18) Ellis, L.P.: The diagnosis and management of polycythemia; Med.Tms. (N.Y.) 94: 1378 (1966)
- 19) Engel, J.G., J.M.Stickney: Pernicious anemia and polycythemia vera in one patient; Arch.intern.Med. 109:168 (1962)
- 20) England, J.M., J.Chanarin, J.Perry, L.Szur: Pernicious anaemia and polycythemia rubra vera; Brit.J.Haemat. 15:473 (1968)
- 21) Fairley, G.H.: The management of polycythemia. Trans.med.Soc. Lond. 82: 144 (1966)
- 22) Gurney, G.: Polycythemia vera and some possible pathogenetic mechanisms; Ann.Rev.Med. 16: 169 (1965)
- 23) Haas, P., G.Galvan: Polycythaemia vera, ulcus duodeni und Budd-Chiari-Syndrom; Wien.Klin.Wochenschr. 83: 192(1971)
- 24) Halnan, K.E., M.H.Russell: Polycythaemia vera. Comparison of survival and causes of death in patients managed with and without radiotherapy; Lancet II : 760 (1965)
- 25) Harman, J.B., E.M.Ledlie: Survival of polycythaemia vera patients treated with radioactive phosphorus; Brit.Med.J. 2: 146 (1967)
- 26) Henning, K., W.G. Franke, M.Strietzel: Eigene Erfahrungen in der Radiophosphorbehandlung bei Polycythaemia vera; Zschr.ges.Inn.Med. 20: 14 (1965)
- 27) Höfer, R., J.Kühböck: Spätresultate der Radiophosphor-Therapie der Polycythaemia vera; Blut 20: 237 (1970)
- 28) Hör,G., H.W.Pabst: Radiophosphorthherapie der Polycythaemia vera; Therapeut.Umschau (Rev.thérapeutique 30/11:789 1973)
- 29) Hume, R.: Secondary polycythemia; Brit.J.Haemat.17:303(1969)

- 30) Ikkalla, E., J.Rapola, M.Kotilaineu: Polycythemia vera and myelofibrosis; Scand.J. Haemat. 4: 1 (1967)
- 31) Israëls, M.C.G.: Management and therapy of polycythemia vera; Brit.J.Haemat. 17:305 (1969)
- 32) Jepson, J.H.: Polycythemia. Diagnosis, pathophysiology and therapy; I/II Canad.Med.Ass.J. 100:271/327 (1969)
- 33) Kay, H.E., D.S. Lawler, E.R.Millard: Chromosomes in polycythemia vera; Brit.J.Haemat. 17:305 (1969)
- 34) Lawrence, J.H., H.S. Winchell, W.G.Donald: Leukemia in polycythemia vera. Relationship to splenic myeloid metaplasia and therapeutic radiation dose; Ann.Intern.Med. 70: 763 (1969)
- 35) Ledlie, E.M.: The incidence of leukemia in patients with polycythemia vera treated by ^{32}P ; Clin.Radiol. 11 : 130 (1960)
- 36) Ledlie, E.M.: Treatment of polycythemia by ^{32}P ; Proc.roy. Soc.Med. 59 : 1095 (1966)
- 37) Löffler, H.: The therapy of hemoblastosis and malignant lymphoma. I. Leukosis, polycythemia and osteomyelofibrosis; Med.Welt 1:100 (1968)
- 38) Lübeck, J.: Haemodynamic studies in Osler's disease; Deutsch.Gesundh. 23: 1021 (1968)
- 39) Mac Diarmid, W.P.: Chromosomal changes following treatment of polycythemia with radioactive phosphorus; Quart.J.Med. 34:133 (1965)
- 40) MacLeod, W.A.: Spontaneous rupture of the spleen, a complication of polycythemia vera; Amer.J.Surg. 36: 569 (1970)
- 41) Masouredis, S.P., J.H.Lawrence: The problems of leukemia in polycythemia vera; Amer.J.med.Sci.233:268 (1957)
- 42) Modan, B., A.M. Lilienfeld: Leukemogenic effect of ionising-irradiation treatment in polycythemia; Lancet II : 439 (1964)
- 43) Modan, B., A.M. Lilienfeld: Polycythemia vera and leukemia, the role of radiation treatment; Medicine 44: 305 (1965)
- 44) Nagy, G.: Blood coagulation in polycythemia vera; Acta Med.Acad.Sci.Hung. 25: 157 (1968)
- 45) Osgood, E.E.: Leukaemogenic effect of ionising-irradiation treatment in polycythaemia; Lancet II: 967 (1964)

- 46) Osgood, E.E.: Polycythemia vera: Age relationship and survival;
Blood 26: 243 (1965)
- 47) Ostermiller, W.J.: Mesenteric venous thrombosis secondary to polycythemia vera rubra;
Am.Surg. 35:407 (1969)
- 48) Paul, J.: Erythropoietin
Brit.J.Haemat. 17:303 (1969)
- 49) Pengelly, C.D.R., H.A.Ghazi: Folic acid deficiency in polycythemia vera; Scot.med.J. 11: 58 (1966)
- 50) Penington, D.G.: Advances in diagnosis and treatment of polycythemia; Trans.med.Soc.Lond. 82:139 (1966)
- 51) Perkins, J., M.C.G.Israëls, J.F.Wilkinson: Polycythemia vera: clinical studies on series of 127 patients managed without radiation therapy;
Quart.J.Med. 33:499 (1964)
- 52) Prankerdt, T.A.J.: Primary Polycythemia; Brit.J.Haemat.17:304(1969)
- 53) Pribilla, W.: Die Behandlung der Polycythaemia vera;
Deutsch.Med.J. 12:441 (1968)
- 54) Reed, C.: Polycythaemia rubra vera;
Med.J.Aust.: 654 (1965)
- 55) Reisner, E.H.: Tissue culture of bone marrow
III. Cancer (Philad.) 20:1679 (1967)
- 56) Roberts, B.E., C.G.Woods, P.W.Miles, C.R.Paterson:
Bone changes in polycythemia vera and myelofibrosis;
J.Clin.Pathol. 22:696 (1969)
- 57) Sage, R.E.: Polycythemia rubra vera with pernicious anemia, some observations on vitamin B₁₂ metabolism;
Blood 34:14 (1969)
- 58) Schwartz, St.O., L.Ehrlich: The relationship of polycythemia vera to leukemia; a critical review;
Acta haemat. 4: 129 (1950)
- 59) Schwegk, F., F.Turba: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie; Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg II.Aufl., Bd.II:840 (1961)
- 60) Stecker, G., H.Wolfers, P.Nettesheim: Polycythaemia vera;
Dtsch.Med.Wschr. 86:1861 (1961)
- 61) Szur, L., S.M. Lewis: The hematological complications of polycythemia vera and treatment with radioactive phosphorus; Brit.J.Radiol. 39:122 (1966)

- 62) Tinney, W.S., B.E.Halland, Z.Giffin: Proc.Staff
Meet.Mayo Clin. 18:227 (1943) zit.n.28
- 63) Tubiana, M., R.Flamant, E.Atlie, M.Hayat: A study of hematological
complications occurring in patients with poly-
cythemia vera treated with ³²P. Based on a
series of 296 patients; Blood 32:536 (1968)
- 64) Vallée, G.: Traitement de la maladie de vaquez par le
radiophosphor;
Cah.Coll.Méd. 7:235 (1966)
- 65) de Vries, S.J.: Polycythemia vera rubra;
Brit.J.Haemat. 17; 302 (1969)
- 66) Wassermann, L.R.: Polycythemia vera - its course and treatment;
Bull. N.4 Acad.Med. 30:343 (1954)
- 67) Wassermann, L.R.: The management of polycythemia vera;
Brit.J.Haemat. 21: 371 (1971)
- 68) Watkins, P.J., G.H.Fairley, R.B.Scott: Treatment of polycythemia
vera; Brit.med.J. 2:664 (1967)
- 69) Weber, P.M., M.Pollycove, M.B.Bacaner, J.H.Lawrence:
Cardiac output in polycythemia vera;
J.Lab.Clin.Med. 73 :753 (1969)
- 70) Wintrobe, M.M.: Clinical hematotology; Lea u. Febiger,
Philadelphia, 3rded.: 707 (1953)
- 71) Zucker, S., D.M. Howe, L.D.Weintraub:
Bone marrow response to erythropoietin in
polycythemia vera and chronic granulocytic
leukemia; Blood 39:341 (1972)

Die Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik
für Radiologie der Universität München (Direktor:
Prof.Dr.med.J. Lissner) durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.J. Lissner
für die Möglichkeit zur Auswertung der Krankengeschich-
ten und die Übernahme des Coreferats und Herrn Privat-
dozent Dr.med.H.G. Heinze für die Überlassung des
Themas und die jederzeit freundliche Unterstützung und
Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7.8.1945 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Hans Kaufmann und seiner Ehefrau Ellida Kaufmann in Cappel/Wesermünde geboren.

Von 1952 - 1956 besuchte ich Volksschulen in Remscheid und Aachen, anschließend das staatliche Einhard-Gymnasium in Aachen und ab Ostern 1960 das staatliche Insel-Gymnasium in Wangerooge, wo ich am 2.2.1966 das Abitur absolvierte.

Das Studium der Humanmedizin begann ich mit dem Winter-Semester 1966/67 an der Universität Graz und wechselte zum Sommer-Semester 1967 an die Universität München, wo ich am 12.12.1973 mein Staatsexamen mit der Note "gut" bestand.

Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit in München, Sanderbusch und Prien/Chiemsee erhielt ich am 1.6.1975 meine Approbation. Danach war ich bis zum 25.9.1975 als Schiffsarzt auf einem Fischereischutzboot zur Betreuung der deutschen Fischfangflotte im Nordwest-Atlantik tätig.

